

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Бахтин Виктор Михайлович**

**РОЛЬ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ В РАЗВИТИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ  
РЕАКЦИЙ СО СТОРОНЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ  
ПРИ ТЕРАПИИ ФТОРХИНОЛОНАМИ**

3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент  
Изможерова Надежда Владимировна

Екатеринбург – 2024

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ СО СТОРОНЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТЕРАПИИ ФТОРХИНОЛОНАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1. Значение фторхинолонов для современной клинической практики .....	15
1.2. Физико-химические основы комплексообразования фторхинолонов с магнием .....	18
1.3. Физиологическая роль магния в соединительной ткани .....	22
1.3.1. Роль магния в обмене нуклеиновых кислот.....	22
1.3.2. Роль магния в регуляции синтеза белка .....	23
1.3.3. Роль магния в функционировании клеточных интегринов .....	26
1.3.4. Роль магния в регуляции обмена внеклеточного матрикса.....	29
1.4. Нежелательные реакции со стороны аорты при терапии фторхинолонами .	32
1.4.1. Клинико-эпидемиологические особенности.....	32
1.4.2. Предполагаемые механизмы.....	34
1.5. Нежелательные реакции со стороны клапанного аппарата сердца при терапии фторхинолонами.....	36
1.6. Нежелательные реакции со стороны других соединительнотканых структур при терапии фторхинолонами .....	37
1.6.1. Поражение сухожилий .....	37
1.6.2. Поражение суставного аппарата .....	39
1.7. Кардиотоксические свойства фторхинолонов .....	41
1.7.1. Клинико-эпидемиологические особенности.....	41
1.7.2. Предполагаемые механизмы.....	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
2.1. Общий план исследования .....	48
2.2. Методика анализа комплексообразующих свойств фторхинолонов по отношению к ионам магния .....	50

2.2.1. Анализ pH среды комплексообразования .....	50
2.2.2. Анализ прочностных свойств комплексных соединений .....	51
2.3. Методика создания модели токсического действия фторхинолонов.....	55
2.4. Методика оценки влияния препаратов магния на токсическое действие фторхинолонов .....	63
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИХ СВОЙСТВ ФТОРХИНОЛОНОВ ПО ОТНОШЕНИЮ К ИОНАМ МАГНИЯ .....	66
3.1. Условия комплексообразования левофлоксацина с магнием .....	66
3.2. Комплексообразующая активность фторхинолонов по отношению к ионам магния.....	72
ГЛАВА 4. СОЗДАНИЕ МОДЕЛИ И АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ.....	75
4.1. Биохимические параметры лабораторных животных .....	75
4.2. Внутриклеточное содержание магния и кальция .....	77
4.3. Электрокардиографические параметры.....	78
4.4. Гистологическое и морфометрическое исследование аорты .....	81
4.5. Механическое испытание аорты .....	82
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ОРОТАТОМ МАГНИЯ НА ТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛЕВОФЛОКСАЦИНА У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ .....	91
5.1. Биохимические параметры лабораторных кроликов .....	91
5.2. Внутриклеточное содержание магния и кальция .....	92
5.3. Электрокардиографические параметры.....	94
5.4. Гистологическое и морфометрическое исследование .....	97
5.5. Механическое испытание аорты .....	100
ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	103
6.1. Комплексообразование фторхинолонов с магнием.....	103
6.2. Особенности модели токсического действия фторхинолонов в эксперименте на лабораторных кроликах.....	106
6.3. Влияние оротата магния на состояние сердечно-сосудистой системы кроликов на фоне применения левофлоксацина.....	113

ВЫВОДЫ .....	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	118
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	124
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА .....	156
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. НОРМАЛЬНЫЕ ДИАПАЗОНЫ СЫВОРОТОЧНЫХ УРОВНЕЙ БИОХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ КРОЛИКОВ .....	159

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Фторхинолоны – антибактериальные агенты широкого спектра активности с высокой биодоступностью при пероральном приёме [189]. Первые нефторированные хинолоны были внедрены в клиническую практику в 60-х гг. XX в. [50], а фторхинолоны начали использоваться с 80-х гг. XX в. [156]. Фторхинолоны – одни из ведущих антибактериальных препаратов по объёму потребления в стационаре [53, 64] и амбулаторной практике [18].

Стремительный рост потребления фторхинолонов, в частности, левофлоксацина, отмечен в 2020-2021 гг. в связи с их частым использованием при лечении бактериальных осложнений новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [61]. Как показал анализ аптечного отпуска антимикробных препаратов в Российской Федерации во время пандемии COVID-19, доля фторхинолонов в структуре отпуска антибактериальных препаратов системного действия увеличивалась с возрастом и составила 12,7% всех назначений среди взрослых старше 35 лет [25]. Наиболее часто отпускаемыми антибактериальными средствами для лечения бактериальных осложнений COVID-19 были левофлоксацин, цефтриаксон и азитромицин [25, 101]. Левофлоксацин был одним из наиболее часто используемых антибактериальных препаратов при оказании стационарной помощи больным COVID-19 [102]. Потребление фторхинолонов в стационаре в 2020 г. увеличилось более, чем в 2 раза по сравнению с 2019 г. [29]. 20% амбулаторных и стационарных пациентов с COVID-19 получали фторхинолоны [61]. В работе С.А. Рачиной и соавт. показано, что левофлоксацин является одним из наиболее часто назначаемых при тяжёлой внебольничной пневмонии препаратов [62].

Между тем, фторхинолоны на сегодня рекомендуется рассматривать как антибактериальные препараты резерва, в т. ч. ввиду неблагоприятного профиля безопасности. Управление Соединённых Штатов Америки по санитарному надзору

за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) неоднократно указывало на необходимость ограничения применения фторхинолонов ввиду их способности вызывать тяжёлые нежелательные реакции [85, 142 – 144], включающие удлинение интервала QT и скорректированного QT (QTc) с риском развития желудочковой тахикардии типа «пируэт» [147, 223], эпилептические припадки [152], психические расстройства [239], дисгликемию [155, 192] и поражение соединительной ткани, в т. ч. повреждение суставных хрящей у детей [223], тендиниты и разрывы сухожилий [111, 223]. Рекомендуется внесение обновлённых сведений о безопасности применения и ограничении показаний к применению в общие характеристики лекарственных препаратов фторхинолонов [35].

Непереносимость антибактериальных средств, в т. ч. фторхинолонов, затрудняет подбор антибактериальной терапии в условиях растущей антибиотикорезистентности [66]. Систематический обзор M. Tandan и др. [233] показал более высокую частоту отмены фторхинолонов по причине развития нежелательных реакций по сравнению с другими антибактериальными препаратами. Досрочное завершение курса антибиотикотерапии способствует росту резистентности микроорганизмов [15, 95].

Особого внимания требует изучение влияния фторхинолонов на сердечно-сосудистую систему ввиду высокого популяционного кардиоваскулярного риска Российской Федерации [17], роста уровня коморбидности пациентов [33] и старения населения. Кардиотоксичность фторхинолонов в виде удлинения интервала QTc на электрокардиограмме и повышения риска желудочковой тахикардии по типу «пируэт» (*torsade de pointes*) была описана достаточно давно [191, 248].

В 2018 г. FDA выпустило предупреждения о рисках повреждения аорты при терапии данными препаратами и призвала ограничить их широкое применение [145]. Число публикаций, размещённых в базе цитирования PubMed, соответствующих поисковому запросу «fluoroquinolones aortic», за 2017 г. составляло 5, в 2018 г. увеличилось до 22 и достигло пика к 2021 г. (33 публикации).

Имеющиеся на сегодня данные демонстрируют, что абсолютные риски развития аневризмы или диссекции аорты при терапии фторхинолонами невысоки и не превышают десятых долей процента [105, 108, 246], однако они существенно выше, чем при терапии другими антибактериальными препаратами [99], а возможный разрыв аорты с последующей массивной кровопотерей сложен в диагностике [69, 72, 73] и летален в 50 – 80% случаев [245]. Риски существенно выше у пациентов с имеющимся поражением аорты и другими факторами сердечно-сосудистых заболеваний [104, 126, 194, 208, 210]. В условиях широкого распространения атеросклеротического поражения аорты среди населения Российской Федерации изучение данной нежелательной реакции является актуальным [60].

Учитывая высокую клиническую значимость фторхинолонов, повышение безопасности терапии этими препаратами представляет собой важную задачу фундаментальной и клинической медицины, направленную на увеличение эффективности терапии и борьбу с антибиотикорезистентностью. Профилактика нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы и своевременная коррекция факторов их развития способны повысить переносимость терапии и, как следствие, её эффективность. Разработка способов профилактики нежелательных реакций требует изучения механизмов их развития.

### **Степень разработанности темы исследования**

Крупные фармакоэпидемиологические исследования, проведённые L. Meng с соавт. [105] и A. Sommet с соавт. [246], показали повышение риска поражения аорты при терапии фторхинолонами, причём в обеих работах максимальные риски связывались с применением левофлоксацина – наиболее часто используемого в клинике фторхинолона [85].

В качестве основного механизма повреждения аорты при терапии фторхинолонами рассматриваются индукция экспрессии и повышение активности матриксных металлопротеиназ (ММП) за счёт снижения активности их тканевых ингибиторов (ТИМР) и последующая деградация внеклеточного матрикса,

сопровождающаяся снижением прочности сосудистой стенки [1, 19, 99, 104, 126, 128, 131, 157, 189, 194, 221].

Ранее был высказан ряд предположений о механизмах развития нежелательных реакций со стороны других соединительнотканых структур [241] при использовании фторхинолонов, одно из которых – нарушение тканевого обмена магния и его потери организмом [3, 52] в результате образования прочных комплексных соединений состава [Mg – фторхинолон] [7, 8, 20, 22, 34, 45, 134, 160, 219, 241, 242]. Магний играет важную роль в биохимических процессах, данный макроэлемент занимает четвёртое место среди всех катионов по организменному содержанию и второе – по внутриклеточному [58]. О.А. Громова указывает на способность антибактериальных средств групп фторхинолонов и аминогликозидов индуцировать нарушение обмена магния [3, 52].

Экспериментальные исследования роли дефицита магния во фторхинолон-индуцированном повреждении соединительнотканых структур, таких как суставные хрящи и сухожилия, проводились М. Egerbacher, С. Förster, К. Pfister, М. Shakibaei, R. Stahlmann, J. Vormann и др. [129, 136, 138, 202, 231, 244], в работах которых продемонстрировано сходство изменений соединительнотканых структур в условиях модельного дефицита магния и при действии фторхинолонов, преимущественно «ранних»: офлоксацина, цiproфлоксацина. Авторы указывают на способность фторхинолонов к комплексообразованию с магнием и рассматривают данное явление как один из основных механизмов повреждения соединительной ткани.

Комплексообразование фторхинолонов с ионами  $Mg^{2+}$  изучено на качественном уровне, однако недостаточно работ, посвящённых количественной оценке прочности соединений состава [Mg – фторхинолон]. Кроме того, нет сравнительной исследований прочности комплексов магния со фторхинолонами и биоорганическими лигандами.

Роль магния в функционировании соединительной ткани хорошо описана и заключается в регуляции пролиферации фибробластов и поддержании целостности внеклеточного матрикса [127, 215]. В условиях дефицита магния активность ММР

существенно повышается, что приводит к деградации внеклеточного матрикса [161, 229]. Между тем, в литературе не было найдено работ, посвящённых исследованию роли дефицита магния в формировании аортопатий при терапии фторхинолонами.

Кардиотоксичность фторхинолонов, проявляющаяся нарушением сердечного ритма вследствие удлинения процесса реполяризации мембран, связывается со способностью данных препаратов блокировать  $\alpha$ -субъединицы hERG калиевых каналов быстрого компонента замедленного внешнего выпрямления (IKr). Имеются данные о роли ионов  $Mg^{2+}$  в функционировании данных каналов, однако не найдено работ, демонстрирующих взаимосвязь комплексообразующих свойств фторхинолонов по отношению к магнию с нарушением ионной проводимости.

### **Цель исследования**

Оценка роли дефицита магния в развитии нежелательных реакций при применении фторхинолонов со стороны сердечно-сосудистой системы.

### **Задачи исследования**

1. Анализ комплексообразующих свойств фторхинолонов по отношению к ионам магния.
2. Оценка обмена магния под действием фторхинолонов в модельном эксперименте на лабораторных животных.
3. Анализ кардиотоксических свойств фторхинолонов в модельном эксперименте.
4. Определение особенностей токсического действия фторхинолонов на аорту лабораторных животных.

5. Анализ влияния препаратов магния на токсическое действие фторхинолонов по отношению к проводящей системе сердца и аорте в эксперименте на лабораторных животных на основе созданной модели.

### **Методология и методы исследования**

Проведено исследование свойств наиболее часто используемых фторхинолонов: ципрофлоксацина, левофлоксацина, моксифлоксацина. Комплексообразующие свойства оценивались с использованием специально разработанной и запатентованной методики. В двух экспериментах на кроликах оценивались особенности токсического действия фторхинолонов по отношению к аорте и проводящей системе сердца, а также возможность предотвращения развития возникающих нежелательных реакций с помощью оротата магния. Использовались разнообразные и современные методы исследования, в т. ч. биохимический, иммуноферментный анализ, электрокардиография. Содержание магния оценивалось методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. Прочность аорты определялась в механическом испытании на одноосное растяжение.

### **Научная новизна**

Разработана авторская методика анализа комплексообразующих свойств органических лигандов по отношению к ионам магния (патент RU 2680519 C1, опубл. 22.02.2019). Впервые показано, что комплексообразующая активность левофлоксацина и моксифлоксацина по отношению к ионам магния значительно выше, чем у глицина и цитрата.

Впервые создана экспериментальная модель для изучения действия фторхинолонов на сердечно-сосудистую систему, в рамках которой проанализировано воздействие ципрофлоксацина и левофлоксацина на вне- и внутриклеточное содержание магния, сердечную проводимость, сывороточный

уровень ММР-9, морфологические особенности и механическую прочность грудного отдела аорты лабораторных кроликов.

Впервые показана способность левофлоксацина индуцировать внутриклеточный дефицит магния и снижать магний-кальциевое соотношение.

Впервые продемонстрирована возможность предотвращения повреждения аорты лабораторных кроликов левофлоксацином с помощью оротата магния.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

С помощью разработанной методики оценки комплексообразующей активности лекарственных средств по отношению к ионам магния обоснован механизм нарушения обмена магния при терапии фторхинолонами.

Проведённые эксперименты продемонстрировали особенности токсического действия ципрофлоксацина и левофлоксацина на проводящую систему сердца и аорту и показали возможность профилактики поражения аорты при терапии левофлоксацином с помощью препаратов магния.

Результаты, полученные при выполнении исследования, имеют фундаментальное значение в понимании механизмов развития нежелательных реакций при терапии фторхинолонами со стороны сердечно-сосудистой системы и демонстрируют возможность применения препаратов магния с целью повышения безопасности терапии фторхинолонами.

Результаты настоящего исследования в перспективе могут быть использованы как научный базис в разработке способов профилактики нежелательных реакций при терапии фторхинолонами в клинической практике.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Магний образует с левофлоксацином и моксифлоксацином комплексные соединения, сопоставимые по прочности с этилендиаминтетраацетатными и существенно превышающие по прочности комплексы с биоорганическими

лигандами – цитратом и глицином; образование комплексов происходит при физиологическом значении рН 7,40.

2. В эксперименте на лабораторных кроликах левофлоксацин индуцирует внутриклеточный дефицит магния и значительно повреждает стенку аорты; ципрофлоксацин вызывает кардиотоксический эффект.

3. В эксперименте на лабораторных кроликах применение оротата магния позволяет предотвратить развитие внутриклеточного дефицита магния и повреждение аорты под действием левофлоксацина.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности результатов определяется использованием в работе современных методов исследования, проведением экспериментов *in vitro* и *in vivo*, достаточным объёмом экспериментального материала, выбором адекватных методов статистического анализа полученных результатов.

Результаты работы представлены на Первом медицинском профессорском форуме «Межотраслевая интеграция и передовые технологии в здравоохранении» (г. Ярославль, 2018 г.), II Научной конференции молодых ученых «Актуальные исследования в фармакологии» (г. Москва (в заочном формате), 2021 г.), VI, VII, VIII Международных научно-практических конференциях «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (г. Екатеринбург, 2021, 2022, 2023 гг.), LXIV Международной конференции «Актуальные проблемы прочности» (г. Екатеринбург, 2022 г.), III Межрегиональной научно-практической конференции «Июльские росы: освежающий семинар клинических фармакологов» (онлайн-формат, 2022 г.), открытом конкурсе молодых учёных «Научная высота» Института высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской Академии Наук (г. Екатеринбург, 2023 г.), конференции «Инновационные технологии в фармакологии и фармацевтике», посвящённой 90-летию кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (г. Екатеринбург, 2023 г.).

По теме исследования опубликовано 19 научных работ, из них 5 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, в т. ч. 1 – в издании, индексируемом в базе цитирования Scopus.

### **Внедрение результатов диссертационной работы в практику**

Результаты работы используются в учебном процессе кафедры фармакологии и клинической фармакологии, кафедры общей химии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, а также при подборе антибактериальных препаратов в ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Екатеринбург».

### **Личный вклад автора**

Автор лично участвовал в планировании исследования и выполнении всех разделов работы, в т. ч. проводил эксперименты *in vivo* и *in vitro*, биохимические, гистологические, морфометрические исследования, механические испытания, выполнял статистическую обработку данных с последующим анализом результатов, готовил материалы докладов и текст публикаций, составлял текст диссертации, участвовал во внедрении результатов диссертационной работы в практическую деятельность.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста, включает в себя введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, три главы с представлением результатов исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, перечень сокращений и условных обозначений, список литературы, включающий

250 источников, список иллюстративного материала, приложение. Работа содержит 29 иллюстраций и 15 таблиц.

# ГЛАВА 1. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ СО СТОРОНЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТЕРАПИИ ФТОРХИНОЛОНАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1. Значение фторхинолонов для современной клинической практики

Антибактериальные средства группы хинолонов принято делить на 4 поколения [50, 70]:

1. Нефторированные хинолоны: налидиксовая, пипемидевая, оксолиновая кислоты (не применяются в современной практике);
2. «Грамотрицательные» фторхинолоны с активностью преимущественно в отношении грамотрицательных бактерий: ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин и др.;
3. «Респираторные» фторхинолоны с высокой активностью против грамположительных и атипичных бактерий: левофлоксацин, спарфлоксацин, темафлоксацин, флероксацин и др.;
4. «Респираторно-анаэробные» фторхинолоны, спектр активности которых расширен в отношении анаэробов: моксифлоксацин, гатифлоксацин, гемифлоксацин, гареноксацин и др.

Препараты 2 – 4 поколений относятся к собственно фторхинолонам [50]. Наиболее часто в современной практике применяются ципрофлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин [70, 85].

Важным свойством фторхинолонов является широкий спектр антимикробной активности с рядом особенностей у различных поколений. Для данных препаратов характерны высокая биодоступность при пероральном приёме (90 – 100%), выраженное распределение в органы и ткани, способность создавать высокие концентрации в тканях органов дыхания, макрофагах, а также выведение в неизменённом виде с мочой. Такой фармакокинетический профиль делает фторхинолоны удобными для терапии многих инфекций [50].

Исторически первой областью применения фторхинолонов стали инфекции мочевыводящего тракта [70], данные препараты продолжают использоваться и в текущей клинической практике [87]. Применение фторхинолонов ограничивается неблагоприятным профилем безопасности и растущим уровнем устойчивости бактерий [75, 91]. Отмечается увеличение резистентности патогенов семейства *Enterobacteriaceae* практически ко всем препаратам, используемым для лечения инфекций мочевыводящих путей [75]. В крупном исследовании резистентности микроорганизмов, выделенных из мочи пациентов с инфекциями мочевыводящего тракта, госпитализированных в урологические отделения ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова и в ГКБ № 29 им. Н. Э. Баумана (г. Москва) показана устойчивость *E. faecalis* к ципрофлоксацину на уровне 23,1%, *E. coli* – 54,1% [63]. По данным анализа посевов мочи пациентов урологического отделения клинической больницы г. Саратов устойчивость *E. coli* к ципрофлоксацину составила 60,9%, *K. pneumoniae* – 87,6%, *E. faecalis* – 66,2% [47]. В отдельных исследованиях, например, работе Х.Н. Джалилова и соавт., показана резистентность внегоспитальных изолятов *E. coli* ко фторхинолонам на уровне 12,5 – 18,0% при отсутствии значимого роста за период с 2012 по 2018 гг. [27].

Широкое использование левофлоксацина для лечения бактериальных осложнений COVID-19 привело к росту резистентности к данному препарату ряда патогенов, например, *S. aureus* и *E. faecalis*, выделяемых у находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии пациентов [56].

Респираторные и респираторно-анаэробные фторхинолоны сохраняют активность против основных возбудителей инфекций дыхательных путей (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*), наблюдается некоторое снижение чувствительности урогенитальной *Escherichia coli* [77]. Респираторные фторхинолоны рассматриваются как альтернативные препараты для комбинации с бета-лактамами при лечении тяжёлой внебольничной пневмонии [13, 74], а также при развитии бактериальных осложнений COVID-19 [54, 65]. Левофлоксацин сохраняет высокую активность в отношении основного возбудителя пневмоний – *S. pneumoniae*, уровень резистентности которого не

превышает 2,7% [70]. Низкий уровень резистентности данного патогена был показана также в эпидемиологическом исследовании антибиотикорезистентности пневмококков на территории Российской Федерации «SPECTRUM», где частота выявления у пациентов с внебольничной пневмонией изолятов, резистентных к моксифлоксацину и левофлоксацину, составила 0,7% [94]. В исследовании эффективности терапии пневмонии в реальной клинической практике установлено, что относительный риск замены антибактериальных препаратов был минимальным в группах, включавших левофлоксацин [84].

Фторхинолоны рассматриваются как приоритетные препараты второй линии для включения в схемы терапии лекарственно-устойчивого туберкулёза у взрослых [82] и детей [83]. Назначение левофлоксацина и моксифлоксацина детям и подросткам возможно при наличии жизненных показаний по решению врачебной комиссии [83, 188]. При анализе изменений рынка противотуберкулёзных средств в 2008 – 2018 гг. был показан значительный прирост числа препаратов фторхинолонов: левофлоксацина в 3 раза, моксифлоксацина – в 8 раз [78].

Левофлоксацин включён в состав трёхкомпонентной схемы второй линии эрадикации *H. pylori* [31, 32], применение которой рассматривается при неэффективности режимов первой линии.

Ципрофлоксацин рекомендован у пациентов с муковисцидозом от 5 лет при выявлении в мокроте *P. aeruginosa* [30]. Применение препарата у детей младше 5 лет, а также при выявлении других возбудителей (*A. baumannii*, *Burkholderia cepacia* complex и др.) возможно по решению врачебного консилиума при отсутствии альтернативного препарата [30].

Фторхинолоны рекомендуются как препараты для терапии инфекций, вызванных некоторыми полирезистентными возбудителями, в частности, пенициллинорезистентными пневмококками (моксифлоксацин), *Stenotrophomonas maltophilia* (левофлоксацин в комбинации с ко-тримоксазолом или тигециклином) [16].

Таким образом, фторхинолоны включены в актуальные клинические рекомендации по лечению многих заболеваний. В условиях растущей

антибиотикорезистентности фторхинолоны сохраняют своё значение как препараты резерва.

## 1.2. Физико-химические основы комплексообразования фторхинолонов с магнием

Молекулы фторхинолонов содержат карбоксильную группу и аминогруппу, что обуславливает их амфотерность и способность принимать форму катиона, аниона, нейтральной молекулы или цвиттер-иона в зависимости от водородного показателя (рН) среды [88] (рисунок 1). Изоэлектрическая точка (рI) для большинства фторхинолонов находится в нейтральной области [242]: для норфлоксацина она составляет 7,34, для офлоксацина – 7,14 [212].

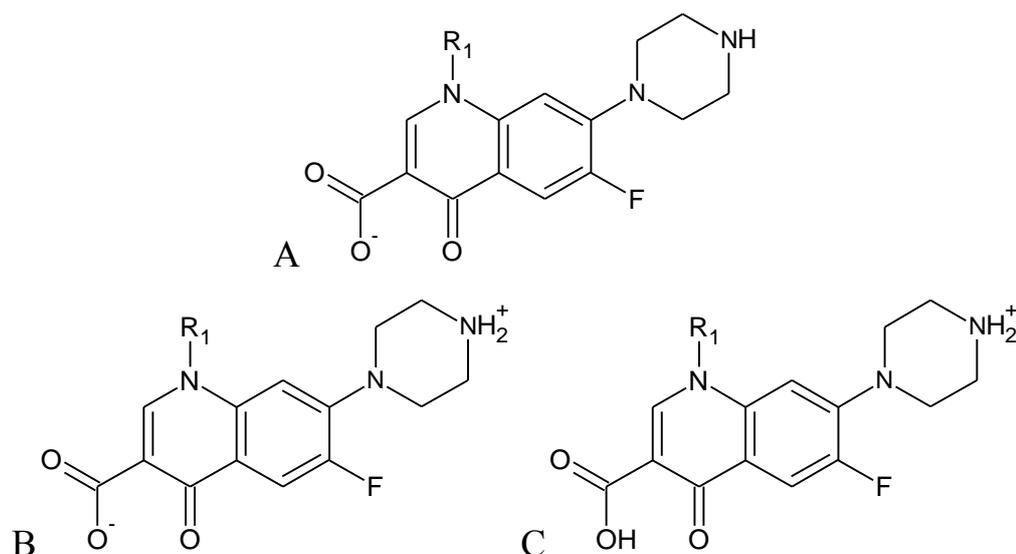


Рисунок 1 – Структурные формулы различных ионных форм фторхинолонов (по [242])

Примечание: А – анионная форма (рН > рI), В – цвиттер-ионная форма (рН ≈ рI), С – катионная форма (рН < рI)

Такое строение обеспечивает ступенчатую ионизацию молекул, вследствие чего для фторхинолонов характерно несколько констант диссоциации (рКа). Например, для энрофлоксацина рКа<sub>1</sub> = 5,94, рКа<sub>2</sub> = 8,70, что соответствует

соответственно ионизации карбоксильной группы и аминогруппы [71]. Вариабельность заряда и полярности обуславливает разнообразие образуемых фторхинолонами комплексов с различными свойствами. Например, аффинность форм ломефлоксацина к ионам  $Mg^{2+}$  растёт в порядке: катионная  $\ll$  цвиттер-ионная  $<$  анионная [242], т. е. наиболее стабильные комплексы образуются с анионами и цвиттер-ионами при  $pH \geq pI$ , т. е. в щелочной среде [20, 219, 250]. В связи с этим рН многих биологических жидкостей, в т. ч. цитозоля, межклеточной жидкости, кишечного содержимого, плазмы крови предрасполагает к формированию комплексов фторхинолонов с магнием.

Фторхинолоны – бидентантные лиганды магния [219]. Комплексообразование происходит посредством ионной связи  $Mg^{2+}$  с кислородом карбоксильной группы и координационной – с кетогруппой (рисунок 2). За счёт этого возможно формирование комплексов состава  $Mg^{2+}$  : фторхинолон в соотношении 1 : 1 или 1 : 2 [242, 247].

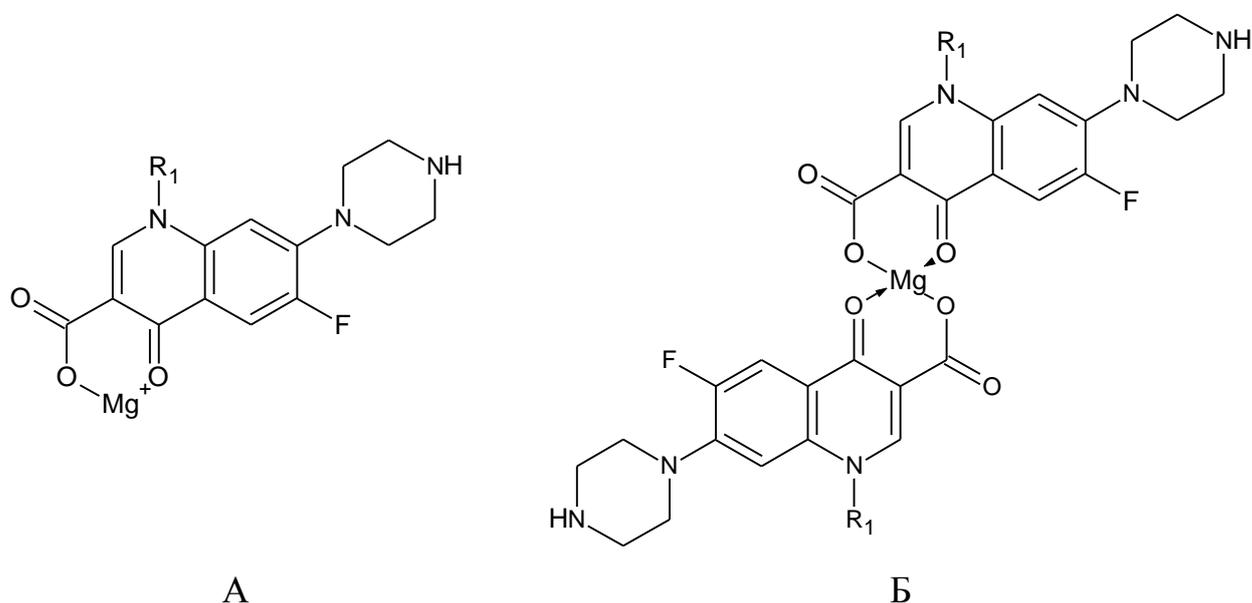


Рисунок 2 – Общие структурные формулы магниевых комплексов фторхинолонов (по [242])

Примечание: А – катионный комплекс  $Mg$  : фторхинолон = 1 : 1, В – нейтральный комплекс  $Mg$  : фторхинолон = 1 : 2

В литературе представлен синтез соединений более сложного состава. Получен димерный комплекс  $[\text{Mg}_2(\text{H}_2\text{O})_6\text{Nor}_2]\text{Cl}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , где Nor – анионная форма норфлоксацина (рисунок 3) [43]. Каждый из  $\text{Mg}^{2+}$  образует одну ионную связь с кислородом карбоксила первой молекулы норфлоксацина и две координационные – с кислородом карбонила первой молекулы норфлоксацина и карбоксила – второй. Карбоксильная группа рассматривается как монодентатный лиганд мостикового типа. Формируются два шестичленных и один четырёхчленный цикл.

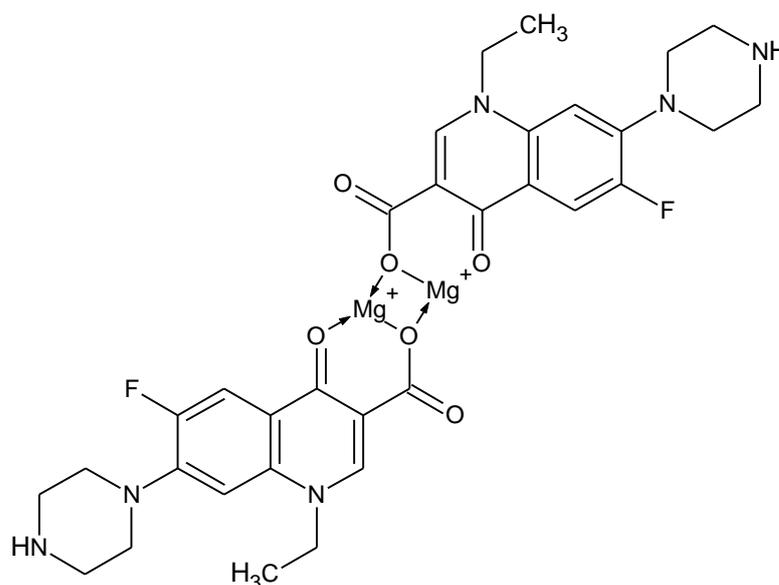


Рисунок 3 – Структура димерного магниевого комплекса норфлоксацина (по [43])

Примечание: аквагруппы, молекулы воды, анионы хлора опущены

Возможно образование ионных соединений, не содержащих координационных связей. Получена соль состава  $(\text{CipH}_2)[\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , где  $\text{CipH}_2$  – катионная форма ципрофлоксацина (рисунок 4) [250]. 2 молекулы ципрофлоксацина ионизируются по атомам азота остатков пиперазина как вторичным аминогруппам и связываются с двумя сульфат-ионами, а те – друг с другом через ион магния. Формирование такой соли происходит в кислой среде при  $\text{pH} < \text{pI}$ , поэтому в организме возможно только в желудочном содержимом.

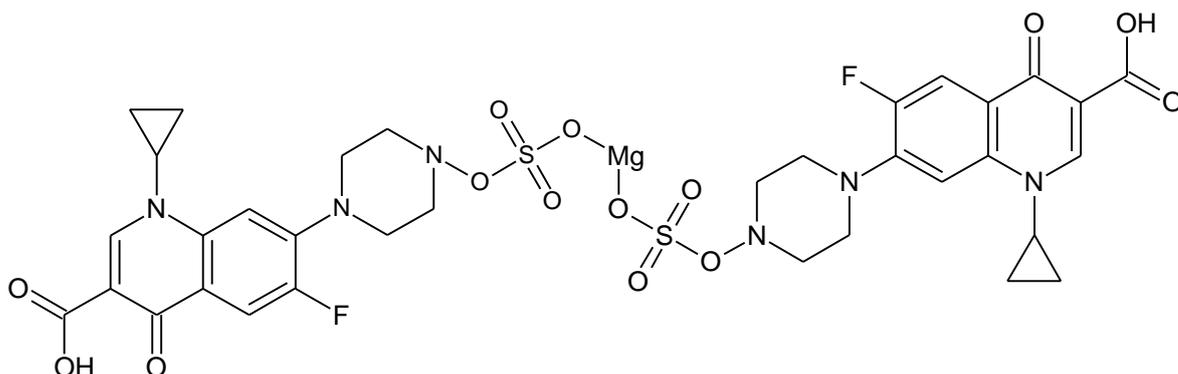


Рисунок 4 – Структура сульфата магния-ципрофлоксацина (по [250])

Примечание: аквагруппы и молекулы воды опущены

Значение имеет не только установление стехиометрического состава комплексных соединений фторхинолонов с магнием, но и оценка их прочности. По данным литературы, комплексы с магнием значительно менее стабильны, чем с другими металлами. В частности, устойчивость комплексов цiproфлоксацина снижается в ряду  $Al^{3+} > Fe^{3+} > Cu^{2+} > Zn^{2+} > Mn^{2+} > Mg^{2+}$ , норфлоксацина –  $Fe^{3+} > Al^{3+} > Cu^{2+} > Fe^{2+} > Zn^{2+} > Mg^{2+} > Ca^{2+}$  [242].

В исследовании S. Lecomte и др. [132] константы ассоциации ( $K_{афф}$ ) магниевых комплексов фторхинолонов стехиометрического состава 1 : 1 оценивались с помощью метода ядерно-магнитного резонанса. Наиболее прочным был комплекс пefлоксацина ( $K_{афф} = 21,0 \pm 1,0 \cdot 10^2 M^{-1}$ ), менее стабильными – комплексы цiproфлоксацина ( $K_{афф} = 13,0 \pm 0,5 \cdot 10^2 M^{-1}$ ) и норфлоксацина ( $K_{афф} = 13,0 \pm 1,0 \cdot 10^2 M^{-1}$ ), наименее прочными – спарфлоксацина и офлоксацина ( $K_{афф} = 10,1 \pm 0,6 \cdot 10^2 M^{-1}$ ). В работе [201] значение  $K_{афф}$  для комплекса магния и норфлоксацина было измерено флуориметрически и составило  $9,9 \cdot 10^2 M^{-1}$ .

Между тем, в литературе не было найдено данных о прочности магниевых комплексов наиболее часто назначаемых в современной клинической практике [85] фторхинолонов – левофлоксацина и моксифлоксацина. Не найдено также исследований, сравнивающих комплексообразующую активность фторхинолонов с биоорганическими лигандами с известными свойствами.

### 1.3. Физиологическая роль магния в соединительной ткани

Магний играет ключевую роль в поддержании нормальной структуры и прочностных свойств соединительной ткани. Ионы  $Mg^{2+}$  необходимы для реализации многих функций клеток, в т. ч. интегрин-ассоциированной адгезии на различных субстратах, миграции, обмена нуклеиновых кислот и синтеза белка [4, 218].

#### 1.3.1. Роль магния в обмене нуклеиновых кислот

Ионы  $Mg^{2+}$  стабилизируют пространственную конформацию дезоксирибонуклеиновых и рибонуклеиновых кислот (ДНК и РНК) путём образования катионных «мостиков» между фосфатными группами остатков нуклеотидов [127] (рисунок 5). Ионы  $Mg^{2+}$  стабилизируют молекулы транспортной РНК (тРНК). Дефицит магния сопровождается снижением скорости синтеза белка в клетке вследствие накопления дисфункциональных тРНК [116].

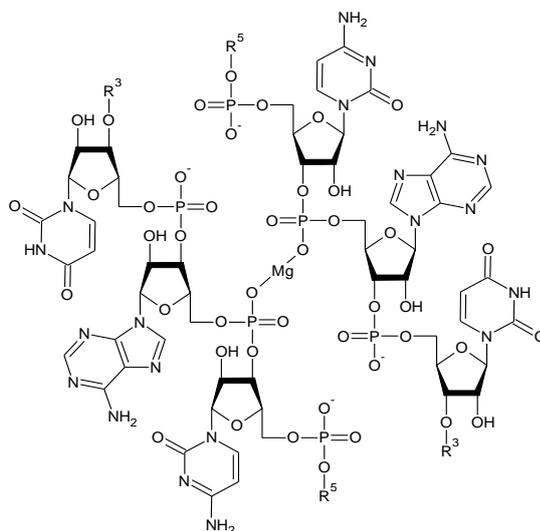


Рисунок 5 – Роль ионов магния в поддержании структуры ДНК и РНК

Примечание: показан магниевый ионный «мостик», связывающий два фрагмента РНК, состоящих из цитидинмонофосфата, аденозинмонофосфата и уридинмонофосфата (в направлении от 5'-конца к 3'-концу)

Ионы  $Mg^{2+}$  частично нейтрализуют отрицательный заряд аденозинтрифосфата (АТФ) и аденозиндифосфата (АДФ) путём образования комплексных соединений состава  $[MgATP]^{2-}$  и  $[MgADP]^{-}$  [49] (рисунок 6).

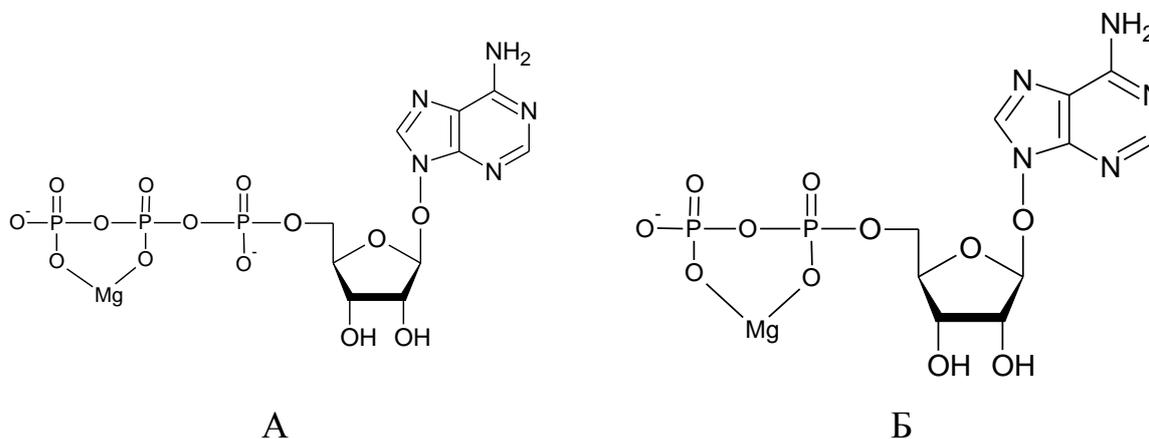


Рисунок 6 – Структура комплексных соединений  $[ATPMg]^{2-}$  (А) и  $[ADPMg]^{-}$  (Б) (по [49])

АТФ вступает в реакции именно в виде магниевого комплекса, поэтому ионы  $Mg^{2+}$  являются кофакторами всех АТФ-зависимых ферментов: протеинкиназ, аденилатциклазы и других АТФаз, включая ферменты гликолиза (гексокиназа, фосфофруктокиназа, альдолаза, фосфоглицераткиназа, пируваткиназа) [49, 127]. Благодаря способности стабилизировать ДНК и РНК ионы  $Mg^{2+}$  являются кофакторами ДНК-полимеразы, ферментов репарации ДНК, топоизомераз, хеликаз, экзонуклеаз. Таким образом, магний играет роль практически во всех клеточных процессах, обеспечивая процессы репликации ДНК, транскрипции РНК, синтеза аминокислот, образования белков, энергетического обмена [127].

### 1.3.2. Роль магния в регуляции синтеза белка

Магний регулирует скорость клеточной пролиферации за счёт интенсификации синтеза ДНК, РНК и белка [127]. В работах [213 – 215] было показано, что митоз в большей степени определяется интенсивностью

протеогенеза, а не репликации нуклеиновых кислот. Rubin и др. была предложена модель регуляции клеточного цикла, получившая название «мембрана, магний, митоз» (МММ). Согласно данной концепции, факторы роста вызывают значительное увеличение содержания магния в цитоплазме путём его высвобождения из фосфолипидов клеточных мембран, что сопровождается интенсификацией протеогенеза в течение периода G1 клеточного цикла, а в дальнейшем приводит к репликации ДНК и митозу [213 – 215]. Воздействие факторов роста на клетку в условиях физиологического содержания магния резко повышает концентрацию  $Mg^{2+}$  в клетке на длительное время, а уменьшение вне- и внутриклеточной концентрации магния приводит к торможению синтеза белка и подавлению митоза [215].

Ключевую роль в координации механизмов, задействованных в модели МММ, играет сигнальный путь PIK3/Akt/mTOR (Phosphatidylinositol-3-Kinase – фосфатидилинозитол-3-киназа; RAC-alpha Serine-threonine-protein kinase (protein kinase B) – серин-треониновая киназа альфа (протеинкиназа B); mammalian Target of Rapamycin – мишень рапамицина млекопитающих) [127, 180, 199] (рисунок 7). Данная система регулирует митоз и обменные процессы клетки, направленные на выживание в условиях действия экстремальных факторов [180, 199].

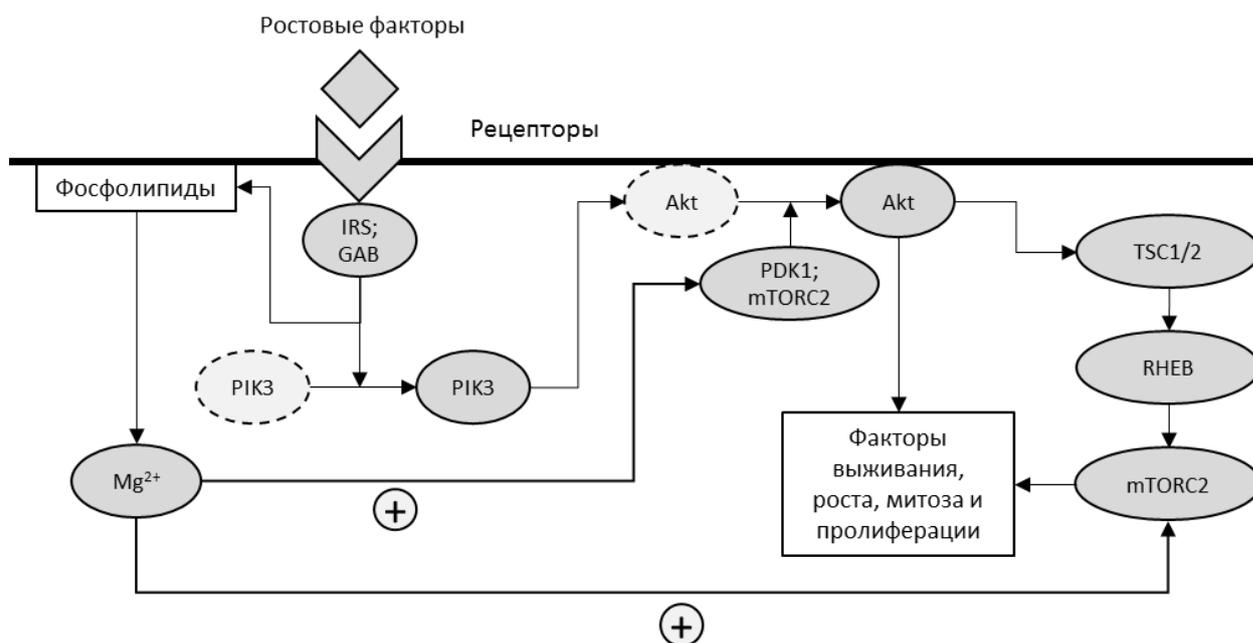


Рисунок 7 – Роль сигнального пути PIK3/Akt/mTOR в реализации модели «мембрана, магний, митоз» (по [180, 213])

Примечание: IRS – Insulin Receptor Substrate (субстрат инсулинового рецептора), GAB – GRB-associated binder (GRB-ассоциированный соединитель), PIK3 – Phosphatidylinositol-3-Kinase (фосфатидилинозитол-3-киназа), Akt – протеинкиназа B, PDK1 – 3-phosphoinositide-dependent kinase 1 (3-фосфоинозитид-зависимая киназа 1), mTORC1 и mTORC2 – mammalian Target of Rapamycin Complex 1 and 2 (комплексы мишени рапамицина млекопитающих 1 и 2), TSC1/2 – tuberous sclerosis complex 1/2 (комплекс туберозного склероза 1/2), RHEB – Ras homolog enriched in brain (гомолог Ras, представленный в мозге)

Ростовые факторы стимулируют специфические клеточные рецепторы, которые напрямую или посредством адаптерных белков IRS, GAB (Insulin Receptor Substrate – субстрат инсулинового рецептора; GRB-associated binder – GRB-ассоциированный соединитель) активируют киназу PIK3, фосфорилирующую фосфатидилинозитолдифосфат (PIP<sub>2</sub>) до фосфатидилинозитолтрифосфата (PIP<sub>3</sub>). PIP<sub>3</sub> участвует в транслокации протеинкиназы Akt (протеинкиназы B) на мембрану, где она фосфорилируется 3-фосфоинозитид-зависимой киназой 1 (PDK1, 3-phosphoinositide-dependent kinase 1) и комплексом мишени рапамицина

млекопитающих 2 типа (mTORC2). Активная Akt фосфорилирует большое количество субстратов, стимулирующих митоз и другие процессы, направленные на выживание клетки в экстремальных условиях, например, комплекс туберозного склероза 2 (TSC2, tuberous sclerosis complex 2), ингибирующий гуанозинтрифосфатазу (ГТФазу) RHEB (Ras homolog enriched in brain – гомолог Ras, обнаруженный в мозге), что приводит к связыванию RHEB с гуанозинтрифосфатом (ГТФ) и его активацией. Комплекс RHEB-ГТФ активирует комплекса mTOR1, фосфорилирующий рибосомальную киназу S6 (RSK, Ribosomal S6 Kinase), индуцирующую трансляцию белка на рибосомах [180, 199].

Активность белков комплекса mTOR определяется концентрацией комплекса  $[MgATP]^{2-}$  в цитоплазме. Между тем, действие ростовых факторов не изменяет концентрацию АТФ в клетке, в связи с чем основными активаторами mTORC считаются ионы магния [127, 213, 215].

### 1.3.3. Роль магния в функционировании клеточных интегринов

Клеточные интегрины – трансмембранные белки, играющие роль рецепторов адгезии, осуществляющих взаимодействие клеток между собой, а также с компонентами внеклеточного матрикса (ВКМ) и патогенными частицами [135]. Каждый интегрин содержит длинный внеклеточный домен, а также короткие трансмембранный и цитоплазматический. Интегрины являются гетеродимерами, состоящими из различных сочетаний 18 типов  $\alpha$ - и 8 типов  $\beta$ -субъединиц. Некоторые типы  $\alpha$ -субъединиц содержат особую аминокислотную последовательность – «вставленный» домен (I-домен). Внеклеточный участок интегрин состоит из головки с двумя ножками и гибкими коленями. В случае построения интегрин на основе  $\alpha I$ -субъединицы головка включает в свой состав  $\alpha I$ - и  $\beta$ -домены, в остальных случаях – только  $\beta$ -домен. Указанные домены способны связывать внеклеточные лиганды [249]. Фибробласты используют интегрины  $\alpha_1\beta_1$  и  $\alpha_2\beta_1$  для адгезии к коллагену I типа,  $\alpha_2\beta_1$ ,  $\alpha_6\beta_1$  для адгезии к ламинину и  $\alpha_5\beta_1$  для адгезии к фибронектину [181].

Для интегринов характерны три различные формы [249]:

- изогнутая с закрытой головкой, обладающая низкой аффинностью к лигандам;
- раскрытая с закрытой головкой, обладающая промежуточной аффинностью;
- раскрытая с открытой головкой, обладающая максимальной аффинностью.

В неактивном состоянии интегрин не связывают внеклеточные лиганды и не стимулируют внутриклеточные сигнальные процессы [135, 249]. Активация интегринна заключается в раскрытии границы раздела между головкой и хвостом с последующим вытяжением белка в сторону ВКМ.

Конформация интегринна способна изменять своё состояние под воздействием некоторых факторов, в т. ч. ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$  [67, 175, 249]. Экспериментально показано, что адгезия фибробластов к коллагену I типа, ламинину и фибронектину с помощью интегринов  $\alpha_1\beta_1/\alpha_2\beta_1$ ,  $\alpha_2\beta_1/\alpha_6\beta_1$  и  $\alpha_5\beta_1$  соответственно является  $\text{Mg}^{2+}$ -зависимым процессом, а ионы  $\text{Ca}^{2+}$  способствуют деадгезии [181].  $\text{Mg}^{2+}$  вызывает конформационные изменения интегринна  $\alpha_1\beta_1$  с образованием высокоаффинной по отношению к коллагену формы [173, 249]. Низкое содержание магния ингибирует интегрин-зависимую адгезию хондроцитов на компонентах ВКМ [160].

В среде 1 ммоль/л  $\text{Ca}^{2+}$  и 1 ммоль/л  $\text{Mg}^{2+}$  внеклеточной жидкости экзодоменты интегринов находятся в состоянии покоя. 1 ммоль/л  $\text{Ca}^{2+}$  ингибирует связывание интегринна с лигандами. В отсутствие ионов  $\text{Ca}^{2+}$  ионы  $\text{Mg}^{2+}$  повышают аффинность интегринов [249]. Действие ионов  $\text{Mg}^{2+}$  активирует динамические процессы в  $\alpha_1\text{I}$ , модулирующие пластичность интегринна и его аффинитет к коллагену [135]. Магний действует через MIDAS (metal ion-dependent adhesion sites, с англ. металл-зависимые сайты адгезии)  $\alpha\text{I}$ - и  $\beta\text{I}$ -доменов. MIDAS избирательно связывает  $\text{Mg}^{2+}$  и необходим для взаимодействия интегринна с лигандами (в частности, с коллагеном) [173, 249].

Между тем, магний регулирует не только физико-химическую возможность связывания интегринов со структурами ВКМ, но и их внутриклеточную активность, направленную на дифференцировку, пролиферацию и рост клеток

[160]. Взаимодействие магния с интегрином  $\alpha_2\beta_1$  приводит к активации киназы фокальных контактов (ФАК, focal adhesion kinase), запускающей сигнальный путь MAPK (путь, связанный с протеинкиназами, активируемыми митогенами, mitogen-activated proteinkinase), так же, как и рассмотренный ранее путь PIK3/Akt/mTOR, регулирующий рост, дифференцировку, митоз и выживание клетки в условиях действия экстремальных факторов [119] (рисунок 8). Путём фосфорилирования ФАК активирует конечные ферменты пути MAPK – регулируемые внеклеточными стимулами киназы ERK1 и ERK2 (extracellular-regulated kinase). Активные ERK переносятся в ядро [205] и активируют экспрессию генов факторов транскрипции Jun, Fos, Myc и синтез специфических клеточных белков. ERK также ингибируют инициаторную каспазу апоптоза 8 типа [118], подавляют апоптоз [172] и стимулируют RSK, ускоряющую синтез белка [151].

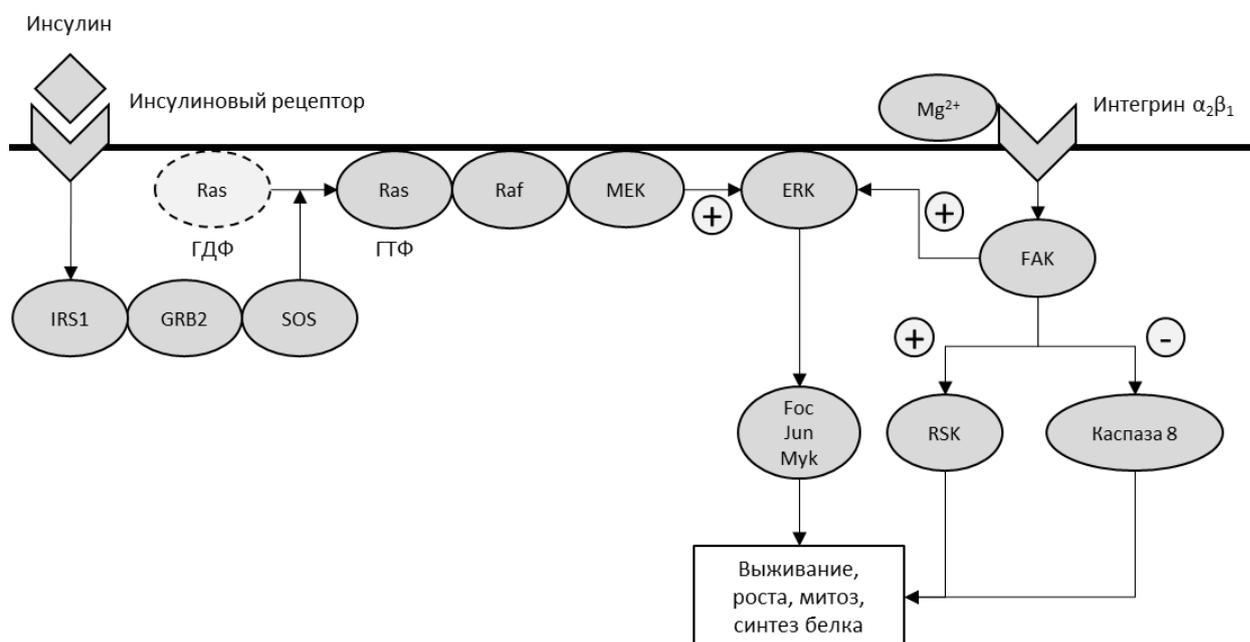


Рисунок 8 – Влияние магний-опосредованной активации интегрин  $\alpha_2\beta_1$  на функционирование MAPK-пути фибробласта (по [49, 118, 119, 151, 172, 205])  
 Примечание: функционирование MAPK-пути показано на примере инсулинового рецептора; IRS1 – субстрат инсулинового рецептора 1 типа (insulin receptor substrate), GRB2 – белок, связанный с рецепторами фактора роста 2 типа (growth factor receptor-bound protein 2), SOS – фактор обмена гуаниновых нуклеотидов, Ras

– малый G-белок (ГТФ-связывающий белок), ГДФ – гуанозиндифосфат, ГТФ – гуанозинтрифосфат, Raf – киназа MEK, MEK – киназа, активируемая митогенами (mitogen-activated kinase), ERK – киназа, регулируемая внеклеточными сигналами (extracellular-regulated kinase), Fos, Jun, Myk – ядерные факторы транскрипции, FAK – киназа фокальных контактов (focal adhesion kinase), RSK – рибосомальная киназа S6 (ribosomal kinase S6); инсулиновый рецептор при активации фосфорилирует IRS1, что приводит к последовательной активации GRB2 и SOS, связыванию Ras с ГТФ, активацией Raf, последовательным фосфорилированием MEK и ERK

Таким образом, магний-зависимая регуляция конформации интегринов необходима не только для обеспечения физико-химического связывания клеток соединительной ткани с компонентами ВКМ, но и для обеспечения синтеза белка, роста и митоза самих клеток.

#### **1.3.4. Роль магния в регуляции обмена внеклеточного матрикса**

Ключевую роль в деградации и ремоделировании компонентов ВКМ соединительной ткани играют матриксные металлопротеиназы (ММП) [116], представляющие собой семейство цинк-связывающих эндопептидаз, находящихся внутри ВКМ [207]. В зависимости от структуры и субстратной специфичности ММП классифицируют на несколько групп [123, 211]:

- коллагеназы (ММП-1, ММП-8, ММП-13, ММП-18), разрушающие коллаген I, II и III типов;
- желатиназы (ММП-2, ММП-9), разрушающие коллаген базальных мембран и фибронектин;
- стромелизины (ММП-3, ММП-10, ММП-11), разрушающие протеогликаны, ламинин базальных мембран, фибронектин и некоторые другие компоненты ВКМ, но не фибриллярный коллаген;

- матрилизины (MMP-7, MMP-26), разрушающие протеогликаны, фибронектин, казеин, желатин I, II, IV, V типов;
- мембраносвязанные MMP (ADAM (a desintegrin and metalloproteinase, с англ. дезинтегрин и металлопротеиназа; MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24, MMP-25), лизирующие перицеллюлярно локализованные компоненты ВКМ, а также регулирующие активность других MMP, в частности, активирующие про-MMP-2;
- MMP других типов (MMP-12, MMP-19, MMP-20, MMP-21, MMP-22, MMP-23, MMP-28).

Активность MMP регулируется с помощью TIMP-1 и TIMP-2 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and 2, с англ. эндогенные тканевые ингибиторы металлопротеиназ 1 и 2). Фибробласты координируют ремоделирование ВКМ путем секреции MMP, TIMP-1 и TIMP-2 в равновесии с компенсаторным отложением коллагена [123].

Показано, что ионы  $Mg^{2+}$  способны подавлять секрецию MMP клетками. Интраартикулярное введение сульфата магния кроликам с модельным остеоартритом снижало образование в синовиальной оболочке матричной РНК IL-1 $\beta$  (Interleukin-1 $\beta$ , с англ. интерлейкин-1 $\beta$ ), TNF- $\alpha$  (Tumour Necrosis Factor  $\alpha$ , с англ. фактор некроза опухоли  $\alpha$ ), MMP-3 [229] и повышало образование основных компонентов ВКМ, таких как коллаген II и агрекан (протеогликан, обеспечивающий гибкость и упругость ткани) [216]. В работе Н. Уао и др. [161] показано, что интраартикулярное введение сульфата магния снижало экспрессию MMP-13 и IL-6 в синовиальной оболочке.

Имеются данные о взаимосвязи обмена магния и активности MMP и TIMP при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Показана обратная зависимость сывороточных концентраций MMP-2, -9 и магния у пациентов с артериальной гипертензией [165]. Терапия препаратами магния при остром инфаркте миокарда предотвращает повышение сывороточных концентраций IL-6 и MMP-1 [133]. Показано нарушение структуры коллагеновых и эластических волокон в стенке аорты у животных на фоне дефицита магния, связанное с повышенной экспрессией

ММР-2 и ММР-9 [226]. Эндотелиальные клетки, культивируемые в среде с низким содержанием магния, инициируют синтез ядерного фактора каппа-В (NF-κB, nucleus factor κB), активность которого коррелирует с уровнем экспрессии ММР-2, ММР-9, а также TIMP-2, синтезируемого в недостаточном для подавления ММР количестве [176]. Дефицит магния и связанная с ним активация ММР рассматривается как один из ведущих факторов ремоделирования сосудистой стенки при атеросклерозе и гипертензии [165].

Механизмы подавления активности ММР под действием соединений магния изучены недостаточно. Показано, что ионы  $Mg^{2+}$  не взаимодействуют с TIMP и коллагеном [141]. Предложен механизм стимуляции экспрессии ММР на фоне дефицита магния, связанный с усилением активности NF-κB [165]. Промотор гена ММР-9 содержит сайт связывания NF-κB [165]. В клетках микроглии показано торможение транслокации NF-κB из цитоплазмы в ядро под действием сульфата магния [177]. В работе D. Ma [158] в миокарде показано ингибирование сигнального пути TLR4/NF-κB (TLR4 – toll-like receptor 4, с англ. toll-подобный рецептор) магния изоглицирризинатом. Вероятно, на фоне дефицита магния повышается активность NF-κB, инициирующего экспрессию гена ММР-9.

Магний входит в активный центр гиалуронатсинтетаз 1, 2 и 3 типов. Дефицит магния сопровождается ингибированием гиалуронатсинтетаз и ингибиторов гиалуронидазы, что приводит к её активации и нарушению баланса синтеза и распада аморфного компонента внеклеточного матрикса [80, 165].

Ионы магния обладают способностью ингибировать трансклутаминазу и медь-зависимую лизилоксидазу (lysiloxidase, LOX) – ферменты, формирующие поперечные сшивки между волокнами коллагена и эластина, поэтому на фоне дефицита магния интенсифицируются процессы поперечного соединения коллагеновых и эластических волокон между собой, что, в сочетании с повышенной активностью ММР, приводит к грануляризации соединительной ткани и расслоению её на отдельные пластинки (И.Ю. Торшин, О.А. Громова) [79].

Таким образом, ионы магния играют существенную роль в функционировании обоих компонентов соединительной ткани – клеточного и

фибриллярного. Дефицит магния сопровождается торможением пролиферации клеток, снижением скорости синтеза белка, нарушением интегрин-опосредованной адгезии клеток на компонентах внеклеточного матрикса, интенсификацией деградации межклеточных волокнистых элементов и нарушением их пространственной организации.

#### **1.4. Нежелательные реакции со стороны аорты при терапии фторхинолонами**

##### **1.4.1. Клинико-эпидемиологические особенности**

Ассоциированное с применением фторхинолонов поражение аорты включает в себя расслоение (диссекцию), дилатацию с формированием аневризмы и разрыв [105]. Фторхинолоны оказывают наиболее выраженное повреждающее действие на восходящую часть и дугу аорты [131].

Возрастание риска поражения аорты при терапии фторхинолонами показано в систематическом обзоре и мета-анализе X. Yu и соавт. (2019 г., отношение шансов 2,20; 95% доверительный интервал: 1,92 – 2,52) [146], A. Latif и соавт. (2020 г., относительный риск 2,11; 95% доверительный интервал: 1,62 – 2,75) [149], а также в отдельных исследованиях, например, N. Son (2022 г., отношение шансов 1,10; 95% доверительный интервал: 1,07 – 1,14) [209].

В большинстве источников литературы представлен анализ взаимосвязи применения наиболее часто назначаемых фторхинолонов (ципрофлоксацина, левофлоксацина и моксифлоксацина) с повреждением аорты [99]. Отдельные исследования посвящены анализу рисков неблагоприятных событий при использовании офлоксацина [208], норфлоксацина [126], ломефлоксацина [210].

К наиболее значимым немодифицируемым факторам риска аневризмы и диссекции аорты относят пожилой возраст [189, 195], семейный анамнез заболеваний аорты и мужской пол [195].

Риск развития поражения аорты при использовании фторхинолонов пропорционален возрасту больных. От 18 до 44 лет количество случаев поражения

аорты при приеме фторхинолонов наименьшее, в возрасте от 45 до 64 лет увеличивается в 4 раза, достигая максимума у больных от 65 лет и старше [105]. Возраст 35 лет и старше считается фактором риска аневризмы аорты: относительный риск в возрасте 18-34 лет составил 0,99 (95% доверительный интервал: 0,83–1,18); 35-49 лет – 1,18 (95% доверительный интервал: 1,09–1,28); 50–64 лет – 1,24 (95% доверительный интервал: 1,19–1,28);  $p = 0,04$  [107]. Большой вклад в увеличение частоты нежелательных реакций у лиц пожилых пациентов вносит полиморбидность [108, 224].

Мужчины подвержены повреждению аорты при терапии фторхинолонами в два раза чаще, чем женщины [105]. Экспериментальные исследования также подтверждают восприимчивость самцов мышей к повреждению аорты при использовании ципрофлоксацина [131]. Гендерные различия морфологического строения стенок аневризмы аорты и тканевой экспрессии MMP-9 также показаны в исследовании А.В. Байковой, А.Я. Бедрова и др. [14].

Риск нежелательных реакций повышается при имеющемся у пациента заболевании аорты [104, 126, 128, 189, 194, 208, 210]. Наиболее часто аневризма аорты формируется на фоне атеросклероза [99, 108, 109, 162, 238], факторами риска которого являются пожилой и старческий возраст, курение, дислипидемии, генетическая предрасположенность и семейный анамнез сердечно-сосудистых катастроф [17, 108, 238]. В источнике [104] представлено описание разрыва аорты на фоне пятидневной терапии левофлоксацином (750 мг/сут) у мужчины 80 лет с аортитом в анамнезе. Риск поражения аорты максимален в первые 30 дней после применения фторхинолона [41].

В фармакоэпидемиологическом исследовании [105] представлен анализ сведений о серьезных нежелательных событиях со стороны аорты при применении левофлоксацина, моксифлоксацина и ципрофлоксацина по данным базы Системы контроля неблагоприятных явлений FDA (FDA's Adverse Event Reporting System, FAERS). За период с 01.01.2004 по 31.12.2016 FAERS получила 2713 извещений о случаях аневризмы и 1008 – расслоений аорты (всего 3721 сообщения) [105]. Прием левофлоксацина был ассоциирован с наибольшим повышением отношения шансов

поражения аорты по типу аневризмы и диссекции в сравнении с цефуроксимом. Для терапии моксифлоксацином и ципрофлоксацином были характерны меньшие риски (таблица 1) [105]. Разрыв аорты с летальным исходом наиболее часто возникал при терапии левофлоксацином (28 случаев, 0,75%), реже – при использовании моксифлоксацина (8 случаев, 0,21%) и ципрофлоксацина (9 случаев, 0,24%) [105].

Таблица 1 – Отношение шансов поражения аорты ([105])

Фторхинолон	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	
	Аневризма	Диссекция
Левофлоксацин	5,03 (3,97–6,38)*	3,26* (2,02–5,26)*
Моксифлоксацин	4,18 (2,86–6,11)*	1,66 (0,62–4,42)
Ципрофлоксацин	2,31 (1,62–3,29)*	1,40 (0,66–2,94)

Примечание: \*статистически значимые различия с контролем (цефуроксим) при  $p < 0,05$

Схожие результаты получены при анализе спонтанных сообщений, поступивших в базу данных VigiBase Всемирной организации здравоохранения в период с 1972 по 2017 г. [246]. Из 172588 зарегистрированных случаев назначения фторхинолонов частота развития поражения аорты составила 0,11% в случае применения левофлоксацина (67 из 63999 назначений), моксифлоксацина – 0,06% (10 из 16697 назначений), ципрофлоксацина – 0,03% (18 из 57556 назначений).

#### 1.4.2. Предполагаемые механизмы

По данным литературы, ключевым механизмом повреждения аорты при терапии фторхинолонами является увеличение экспрессии MMP за счет снижения активности TIMP-1 и TIMP-2, приводящее к деградации ВКМ [99, 104, 126, 128, 157, 189, 194, 210, 217, 221]. При нарушении равновесия процессов деградации ВКМ и компенсаторного отложения коллагена утрачивается целостность ВКМ, что

приводит к диссекции или разрыву аорты [104, 131, 157]. Наибольшее значение в повреждении аорты при терапии фторхинолонами имеют MMP-1, 2, 3, 9, 12, 13, 14 [178, 203]. MMP-12 рассматривается в качестве возможного биомаркера острого расслоения аорты [207].

В условиях недостатка доступного магния повышается экспрессия MMP, которые разрушают коллаген и эластин [165, 204], что в условиях нарушения формирования волокон способствует деградации ВКМ [80, 104].

В повреждении фторхинолонами грудной аорты наибольшее значение имеют MMP-2, 3, 9, брюшной – MMP-1, 2, 3, 9, 12, 13, 14 [203, 204].

Фторхинолоны влияют на активность MMP в разной степени. Усиление экспрессии MMP-2 снижается в ряду: ципрофлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, ломефлоксацин/гатифлоксацин, норфлоксацин. Воздействие на активность MMP-9 снижается в ряду: ципрофлоксацин, норфлоксацин, гатифлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин [108].

Guzzardi с соавт. показали в клеточных культурах увеличение экспрессии различных MMP, снижение синтеза TIMP и повышение значения MMP-9 / TIMP-1, подверженных воздействию ципрофлоксацином [157]. В работе LeMaig с соавт. получено увеличение синтеза MMP-9 в стенке аорт лабораторных мышей, получавших ципрофлоксацин [131].

В силу своих комплексообразующих свойств фторхинолоны могут вступать в процесс ионообменной конкуренции за ион магния с  $Mg^{2+}$ -зависимыми белками и другими субстратами [175]. Учитывая критически значимую роль магния в физиологии соединительной ткани, описанную ранее, дефицит данного элемента может лежать в основе патогенеза аортопатий, ассоциированных с применением фторхинолонов [4, 5, 6, 164]. Данное предположение не противоречит описанным выше механизмам в силу способности  $Mg^{2+}$  подавлять активность MMP. Между тем, в литературе не было найдено исследований способности препаратов магния предотвращать повреждение аорты при терапии фторхинолонами.

### **1.5. Нежелательные реакции со стороны клапанного аппарата сердца при терапии фторхинолонами**

Первое сообщение о развитии острой аортальной регургитации на фоне применения ципрофлоксацина было получено в 2016 г. [217], а в 2019 г. FDA опубликовало предупреждение о вероятной связи между использованием фторхинолонов и острой недостаточностью аортального и митрального клапанов [163]. В 2020 г. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора Европейского агентства по лекарственным средствам принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению препаратов фторхинолонов информацией о рисках повреждения клапанного аппарата сердца [23].

Анализ сообщений базы данных FAERS показал, что риск митральной регургитации на фоне применения фторхинолонов возрастает до 2,25 (95% доверительный интервал: 1,77 – 2,87) по сравнению с амоксициллином и до 1,75 (95% доверительный интервал: 1,37 – 2,22) по сравнению с азитромицином; для аортальной регургитации относительные риски составили 2,24 (95% доверительный интервал: 1,30 – 3,87) и 1,90 (1,06 – 3,42) соответственно [190].

Наиболее подвержены фторхинолон-ассоциированному повреждению структуры, подвергающиеся постоянным нагрузкам, к ним относятся, в том числе, и клапаны сердца [217]. Для фторхинолонов показана высокая тканевая проницаемость, они создают высокие концентрации в сердечных клапанах: через 1 ч после внутривенного введения 400 мг офлоксацина с целью периоперационной антибактериальной профилактики его концентрация в подлежащем протезированию сердечном клапане (аортальном или митральном) составляла  $5 \pm 0,75$  мкг/г [196]. С одной стороны, это делает фторхинолоны эффективными препаратами для лечения инфекционных поражений сердца, а с другой – создаёт условия для повреждения соединительнотканной основы клапанов.

В литературе не представлено детального изучения механизмов развития клапанной регургитации при терапии фторхинолонами, однако высказаны предположения о том, что наблюдаемые реакции связаны с хелатированием ионов

магния и деградацией ВКМ [217]. Левифлоксацин повышал экспрессию ММР-3 и ММР-13 в клеточной культуре, полученной из фиброзных колец сердечных клапанов крыс [169]. Дефицит магния ассоциирован с пролапсом и другими патологиями митрального клапана [116].

## **1.6. Нежелательные реакции со стороны других соединительнотканых структур при терапии фторхинолонами**

Возможность поражения соединительнотканых структур при терапии фторхинолонами впервые была показана для сухожилий и суставных хрящей. В литературе представлены механизмы поражения данных тканей, в т. ч. нарушение обмена магния.

### **1.6.1. Поражение сухожилий**

Поражение сухожилий – один из первых описанных нежелательных эффектов фторхинолонов [110, 187]. Среди клинических форм наиболее широко в литературе описаны тендинит и разрыв ахиллова сухожилия [98].

Согласно данным мета-анализа [98] фторхинолоны повышают отношение шансов разрыва ахиллова сухожилия до 2,52 (95% доверительный интервал: 1,81 – 3,52,  $p < 0,001$ ), тендинита ахиллова сухожилия до 3,95 (95% доверительный интервал: 3,11 – 5,01,  $p < 0,001$ ), а также любых сухожильных расстройств до 1,98 (95% доверительный интервал: 1,62 – 2,43,  $p < 0,001$ ). Факторами риска повреждения сухожилий считаются возраст  $\geq 60$  лет и сопутствующая терапия глюкокортикоидами [98, 224], а также мужской пол, нормальный индекс массы тела и хроническая почечная недостаточность [148]. Примечательно, что риски поражения аорты при терапии фторхинолонами также выше у мужчин [105].

Наиболее высокие отношения шансов разрыва ахиллова сухожилия были показаны для офлоксацина (2,84 (95% доверительный интервал: 1,31–6,19,  $p = 0,008$ )) и норфлоксацина (3,02 (95% доверительный интервал: 1,32–6,93)), риски

при использовании ципрофлоксацина и левофлоксацина не достигли статистической значимости [98]. Между тем, в исследовании 2021 г. [106] было показано, что доступные в Японии фторхинолоны 1-2 поколений (норфлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, тосуфлоксацин, ломефлоксацин) повышали отношение шансов разрыва сухожилий до 2,94 (95% доверительный интервал: 1,90 – 4,54,  $p > 0,050$ ), в то время как для препаратов третьего поколения (моксифлоксацин, гареноксацин, ситафлоксацин, прулифлоксацин, пазуфлоксацин) данная зависимость не была обнаружена: отношение шансов составило 1,05 (95% доверительный интервал: 0,33 – 3,37,  $p > 0,050$ ). Левофлоксацин представляет собой левовращающий оптический изомер офлоксацина, и оба этих препарата обладают более высокой склонностью повреждать сухожилия по сравнению с другими фторхинолонами [111].

В работе M. Shakibaei и др. [244] показано, что ультраструктурные изменения ахилловых сухожилий крыс, получавших офлоксацин в дозе 1200 мг/кг однократно либо в течение 3 суток, значительно усиливаются на фоне алиментарного дефицита магния. M. Shakibaei и др. также показали, что биохимические изменения сухожилий неполовозрелых собак, получавших ципрофлоксацин в дозе 30 или 200 мг/кг в течение 5 суток были аналогичны тем, которые развивались при дефиците магния: в ткани снижалось содержание коллагена, эластина, фибронектина и  $\beta_1$ -интегринов [112].

Развитие тендопатий связывается с нарушением функций магний-зависимых интегринов теноцитов вследствие снижения доступности ионов  $Mg^{2+}$  [112, 244]. Другие предположительные механизмы повреждения сухожилий включают в себя остановку клеточной пролиферации, снижение миграции теноцитов вследствие снижения фосфорилирования FAK, разрушение коллагена I типа вследствие активации MMP-2, хелатирование ионов металлов и нарушение работы ферментов и эпигенетических механизмов, а также продукцию активных форм кислорода в митохондриях [114]. Ранее было показано, что магний-зависимое изменение конформации интегринов активирует FAK, что сопровождается стимуляцией сигнального пути MAPK, усилением клеточной пролиферации и торможением

апоптоза вследствие ингибирования экспрессии каспаз [119]. В культуре клеток фиброзного кольца крысы левофлоксацин индуцировал экспрессию каспазы-3 а также ММР-3 [240]. Ципрофлоксацин повышал продукцию в клетках ахилловых сухожилий крыс ММР-2 и деградацию коллагена I типа [120].

Таким образом, в основе фторхинолон-ассоциированного поражения сухожилий лежит апоптоз теноцитов и деградация ВКМ вследствие повышения активности ММР. Одним из механизмов наблюдаемого токсического действия может служить снижение количества доступных для клеток ионов  $Mg^{2+}$  вследствие комплексообразования со фторхинолоном.

### **1.6.2. Поражение суставного аппарата**

Способность фторхинолонов повреждать суставные хрящи была продемонстрирована в токсикологических исследованиях на неполовозрелых животных [90, 167]. Ввиду рисков развития у пациентов инвалидизирующей артропатии и последующей задержки роста применение фторхинолонов в педиатрии разрешено только по жизненным показаниям для лечения жизнеугрожающих инфекций [90].

Между тем, ряд работ демонстрирует, что риски хинолоновой артропатии ниже, чем считается. В исследовании [90] проведён анализ безопасности применения фторхинолонов у детей с муковисцидозом и апластической анемией. Артропатия развилась у 14 из 19 детей, получавших пефлоксацин, но не возникла ни у одного ребёнка, получавшего офлоксацин. Нетяжёлые формы артропатии (артралгическая и артритическая) развились у 2 из 46 пациентов, получавших левофлоксацин. Во всех случаях поражение хряща имело полностью обратимый характер, разрешаясь в сроки от 2 дней до 4 месяцев [90]. Частота артропатии при использовании ципрофлоксацина не превышала 1,5% (31 событие из 2030 курсов терапии), все её случаи были лёгкой и средней степени тяжести и самостоятельно разрешались, не требуя вмешательства [153]. Обзор [124] демонстрирует схожие данные об относительной безопасности фторхинолонов у детей.

Одним из наиболее значимых механизмов развития хинолоновой артропатии считается нарушение адгезивных свойств хондроцитов вследствие дисфункции магниевых-зависимых интегринов [159, 160].

В эксперименте *in vitro* [159] прикрепление хондроцитов к стеклу, покрытому коллагеном II типа, значительно снижалось при культивировании клеток в безмагниевой среде и полностью подавлялось при сочетании её воздействия с использованием ципрофлоксацина. Иммуногистохимически было показано снижение экспрессии рецепторов фибронектина (интегрин  $\alpha_5\beta_1$ ) на мембране хондроцитов неполовозрелых крыс, получавших офлоксацин в дозе 1200 мг/кг в течение 8 суток [160]. Дефицит магния и применение офлоксацина вызывали схожие гистологические изменения суставных хрящей неполовозрелых крыс: набухание матрикса хряща со снижением плотности расположения клеток и формирование трещин [175]. Диета с низким содержанием магния снижала содержания  $Mg^{2+}$  в хряще [160, 175], однако в указанных работах не приведено влияние фторхинолонов на тканевые концентрации  $Mg^{2+}$  в сравнении с интактными животными.

Применение диеты с высоким содержанием магния позволяло снизить проявления артропатии у неполовозрелых крыс на фоне применения ципрофлоксацина за счёт накопления  $Mg^{2+}$  в хрящевой ткани [129].

В неклинических исследованиях также продемонстрирована способность фторхинолонов повреждать другие элементы суставного аппарата. В исследовании L. Wan и др. показано возрастание экспрессии мРНК MMP-1, MMP-3, MMP-13, концентраций каспазы 3, MMP-3, MMP-13, снижение синтеза мРНК TIMP-3 в клетках мениска кроликов, подвергаемых воздействию левофлоксацином [125]. Схожие свойства левофлоксацина показаны также и в исследовании Y. Deng [235], где в клетках передней крестообразной связки кролика препарат повышал экспрессию каспазы-3, а также мРНК MMP-3, MMP-13 одновременно со снижением продукции TIMP-1. Левофлоксацин также вызывал индукцию апоптоза и повышение уровня мРНК MMP-3 и MMP-13 в фибробластоподобных синовиоцитах [236].

Таким образом, имеются сходства механизма развития поражения сухожилий, суставных хрящей и других соединительнотканых структур с патогенезом повреждения аорты при терапии фторхинолонами, заключающиеся в активации MMP, ингибировании TIMP [41].

## **1.7. Кардиотоксические свойства фторхинолонов**

### **1.7.1. Клинико-эпидемиологические особенности**

Кардиотоксичность – класс-специфический эффект фторхинолонов, проявляющийся удлинением интервала QT / QTc и повышением риска развития желудочковой тахикардии по типу «пируэт» (torsade de pointes) [28, 37, 48]. Удлинение интервала QTc рассматривается как признанный фактор риска и независимый предиктор развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий вне зависимости от наличия структурной патологии сердца [37]. Мета-анализ [150] показал способность фторхинолонов повышать относительный риск возникновения тяжёлых аритмий до 2,29 (95% доверительный интервал: 1,20 – 4,36,  $p = 0,01$ ) и сердечно-сосудистой смерти до 1,60 (95% доверительный интервал: 1,17 – 2,20,  $p = 0,004$ ). Среди препаратов, вошедших в анализ, наиболее высокий риск ассоциировался с применением гатифлоксацина (6,27, 95% доверительный интервал: 3,11 – 12,66,  $p < 0,001$ ) и моксифлоксацина (4,20, 95% доверительный интервал: 1,91 – 9,27,  $p < 0,001$ ), несколько меньший – с применением левофлоксацина (1,41, 95% доверительный интервал: 1,16 – 1,70,  $p < 0,001$ ), а использование цiproфлоксацина значимо не повышало риск аритмий (1,73, 95% доверительный интервал: 0,89 – 3,37,  $p = 0,1$ ) [150].

Схожие результаты получены в мета-анализе [147], где фторхинолоны повышали риск аритмогенеза на 85% (1,85, 95% доверительный интервал: 1,22 – 2,81) и сердечно-сосудистой смерти на 71% (1,71, 95% доверительный интервал: 1,39 – 2,09), причём наиболее кардиотоксичным препаратом также был моксифлоксацин.

Среднее значение пролонгации QTc под действием фторхинолонов невелико и составляет 3 – 6 мс [37], однако отдельные представители класса, например, спарфлоксацин и грепафлоксаин, удлиняют QTc в значительно большей степени [37]. Высокий кардиотоксический потенциал стал причиной отзыва спарфлоксацина с рынка США [85]. Удлинение интервала QT при терапии этим препаратом было показано в доклинических исследованиях на собаках, однако в расширенных клинических испытаниях частота сердечно-сосудистых событий не различалась с другими антимикробными препаратами. Тем не менее, в постмаркетинговых исследованиях наблюдались неблагоприятные кардиоваскулярные реакции, которые развивались на фоне существующих кардиологических заболеваний [191].

К немодифицируемым факторам риска удлинения интервала QTc относят женский пол, пожилой и старческий возраст, наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы, наличие патологии печени/почек, к модифицируемым – брадикардию, гипергликемию, гипокалиемию, гипомагниемию, гипокальциемию, ожирение, физические нагрузки, использование адреномиметиков, а также межлекарственное взаимодействие с удлиняющими QT препаратами [28, 37]. Высокий популяционный сердечно-сосудистый риск Российской Федерации обуславливает актуальность проблемы кардиотоксического действия фторхинолонов.

### **1.7.2. Предполагаемые механизмы**

Интервал QT на электрокардиограмме (ЭКГ) отражает процессы деполяризации и реполяризации миокарда желудочков. Деполяризация определяется открытием быстрых натриевых каналов, реполяризация – калиевых [37].

Основным механизмом кардиотоксического действия фторхинолонов, проявляющегося удлинением интервала QT, считается блокада  $\alpha$ -субъединицы калиевых каналов быстрого компонента тока внешнего выпрямления IKr (hERG,

human ether-a-go-go-related gene, с англ. «человеческий ген, связанный с «a-go-go» при эфирной анестезии) [48]. Название канала дано в связи со сходством кодирующего субъединицу гена с локусом плодовой мушки *D. melanogaster* EAG («ether-a-go-go»), мутация в котором приводила к появлению во время эфирной анестезии у насекомых тряски ногами, напоминающей танец «go-go» [37]). hERG формируют гетеротетрамерные каналы  $I_{Kr}$ , объединяясь с модулирующими  $\beta$ -субъединицами, роль которых играет белок MiRP1 (MinK-related peptide 1, пептид, связанный с MinK) [198].

С началом фазы 1 потенциала действия канал открывается, но при положительных значениях трансмембранного потенциала практически сразу инактивируется, а далее при его снижении ниже 0 мВ снова активируется и формирует высокоамплитудный выходящий калиевый ток, способствующий началу фазы 3 и реполяризации мембраны (рисунок 9) [10, 24, 198, 227]. Блокада hERG обуславливает неэффективную реполяризацию в отсутствие замедления проводимости и удлиняет интервал QT на кардиограмме, повышая риски желудочковых нарушений ритма [12, 100, 198].

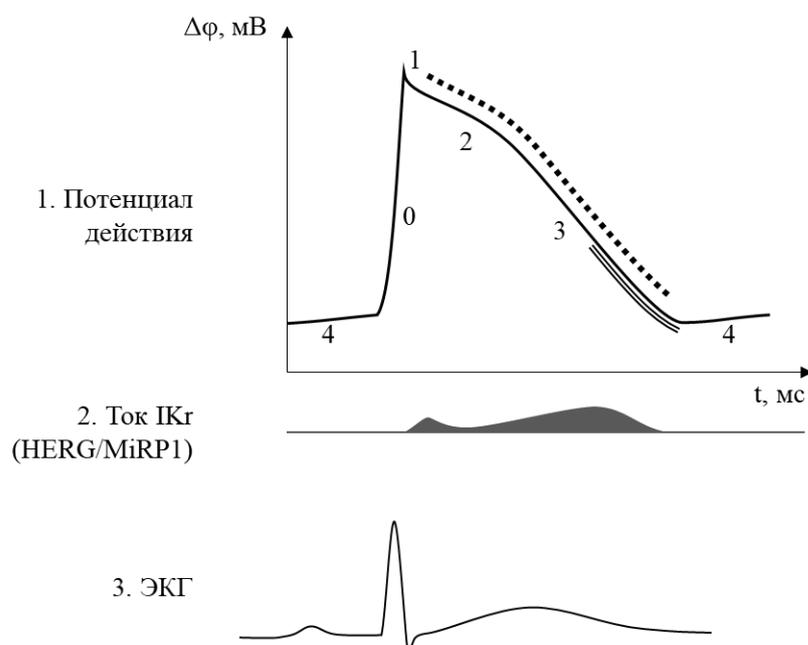


Рисунок 9 – Потенциал действия кардиомиоцита (1), величина калиевого тока  $I_{Kr}$  (2) и ЭКГ (3) (по [198], с дополнениями)

Примечания: графики соотнесены по времени; на схеме (1)  $\Delta\phi$  – мембранная разность потенциалов,  $t$  – время, числами 0 – 4 показаны фазы потенциала действия, пунктирной линией – область наиболее значимой активности тока  $I_{Kr}$ , двойной линией – область сверхнормальной возбудимости, в которой наблюдается триггерная активность и возможно развитие постдеполяриаций

J. Tamargo приводит две основные гипотезы патогенеза пируэтной тахикардии на фоне удлинения QT [232]. В основе первой – развитие ранних постдеполяриаций во 2 и 3 фазы потенциала действия за счёт открытия кальциевых ( $I_{Ca}$ ) и натриевых ( $I_{Na}$ ) каналов. При достижении потенциалом мембраны критического значения возникающие постдеполяриации способны формировать преждевременный потенциал действия или их серию, что приводит к развитию пируэтной тахикардии (см. рисунок 9, рисунок 10). Постдеполяриации легче инициируются в клетках волокон Пуркинье, чем в сократительных кардиомиоцитах, наиболее вероятным источником пируэтной тахикардии являются М-клетки глубокого субэпикарда.

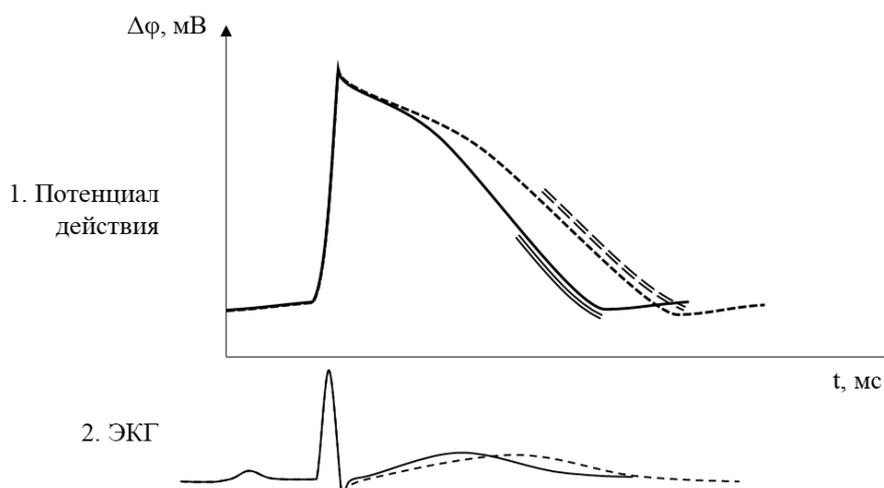


Рисунок 10 – Изменения потенциала действия (1) и ЭКГ (2) при подавлении тока  $I_{Kr}$  вследствие блокады hERG

Примечания: сплошная линия – нормальное состояние, пунктирная линия – состояние при блокаде hERG (в т. ч. фторхинолонами), двойная линия обозначает область триггерной активности (удлинение при пролонгации реполяризации)

Вторая гипотеза основана на неравномерности пролонгации фазы реполяризации в клетках различных структур миокарда. Предполагается формирование в проводящей системе функциональных блоков, обусловленных неодинаковой продолжительностью рефрактерного периода, т. е. пируэтная тахикардия формируется по типу re-entry [232].

О.Д. Остроумова и соавт. приводят схожие механизмы развития желудочковой тахикардии на фоне лекарственно-инуцированного синдрома длинного QT [37]. Удлинение реполяризации при снижении калиевого тока сопровождается эпизодами ранней постдеполяризации в фазы 2 и 3 потенциала действия (см. рисунки 9-10). При достижении трансмембранным потенциалом критического значения формируются зоны электрической нестабильности миокарда. Неоднородность реполяризации кардиомиоцитов приводит к возникновению однонаправленных блоков проведения возбуждения, что является субстратом для формирования нарушений ритма по механизму re-entry. При увеличении длительности потенциала действия возникающие эктопические импульсы достигают кардиомиоцитов в фазу реполяризации, что в условиях существования зон re-entry предрасполагает к циклическому возбуждению миокарда и развитию тахиаритмий [37].

Степень кардиотоксичности фторхинолонов коррелирует с их способностью к блокаде каналов hERG. In vitro показано, что степень пролонгации потенциала действия клеток волокон Пуркинье снижается в ряду: спарфлоксацин > грепафлоксацин = моксифлоксацин > ципрофлоксацин [137]. Примечательно, что в данном ряду наиболее выражены кардиотоксические свойства спарфлоксацина [191]. В работе В.А. Lipsky и соавт. продемонстрировано, что концентрация, при которой достигается ингибирование активности hERG на 50%, для моксифлоксацина составляет 22, для левофлоксацина – 76, ципрофлоксацина – 97 (ингибирующая активность обратно пропорциональна указанной концентрации) [48], т. е. для развития кардиотоксического эффекта достаточно небольших концентраций моксифлоксацина и существенно более высоких – ципрофлоксацина. Данные наблюдения хорошо согласуются с клиническими

наблюдениями, согласно которым для моксифлоксацина и левофлоксацина характерны значительно более выраженные кардиотоксические свойства [150].

Одним из факторов удлинения интервала QT является гипомагниемия [140], а сульфат магния используется для купирования пируэтной тахикардии, ассоциированной с синдромом длинного QT [183]. Между тем, роль магния в функционировании hERG неясна. Ионы  $Mg^{2+}$  модулируют активацию hERG путём связывания и нейтрализации отрицательно заряженных аминокислотных остатков сегментов S2 и S3 датчика напряжения канала. Магний замедляет активацию и ускоряет дезактивацию hERG, что влияет на скорость реполяризации мембраны кардиомиоцитов [11, 68, 171, 184]. В работе S.S. Po показана способность внеклеточных ионов  $Mg^{2+}$  подавлять калиевый ток  $I_{Kr}$  и усиливать блокаду hERG, вызванную хинидином [183], т. е. терапевтический эффект  $MgSO_4$  при пируэтной тахикардии обусловлен не способностью восстанавливать активность hERG, а другими механизмами. На фоне гипермагниемии возможно удлинение интервала QT [42]. Предполагается, что ионы  $Mg^{2+}$  подавляют спонтанные постдеполяризации, вызванные открытием токов  $I_{Ca}$  [232], но не изменяют продолжительность QT. Усиление автоматизма, развивающееся на фоне гипомагниемии, способствует развитию пируэтной тахикардии [42].

Можно предположить, что комплексообразование фторхинолонов с  $Mg^{2+}$  нарушает их взаимодействие с каналами, опосредующими поздние постдеполяризационные токи, что приводит к возрастанию рисков аритмогенеза. Схожие предположения высказаны в работе M. Shakibaei и др. [243].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что нежелательные реакции со стороны сердца и аорты при терапии фторхинолонами сравнительно редки, а одним из ключевых факторов риска их развития является имеющееся заболевание сердечно-сосудистой системы. Основным механизмом кардиотоксических реакций при терапии фторхинолонами считается блокада ими калиевых каналов HERG, удлинение реполяризации и развитие ранних постдеполяризаций.

Согласно литературным данным, повреждающее действие фторхинолонов на стенку аорты опосредуется активацией матриксных металлопротеиназ. Имеются общие черты механизмов повреждения аорты и других соединительнотканых структур. Поражение сухожилий и суставных хрящей связывается с комплексообразующими свойствами фторхинолонов по отношению к магнию. Между тем, не было найдено работ, посвящённых изучению роли дефицита магния в механизме развития индуцированных фторхинолонами аортопатий.

Образование комплексов фторхинолонов с магнием изучалось на качественном уровне, однако в литературе не найдено анализа их прочности в сравнении с эндогенными магниевыми комплексами.

Дизайн исследования строился с учётом полученных в ходе литературного обзора данных. Взаимодействие фторхинолонов с магнием анализировалось на количественном уровне с использованием специально разработанной авторской методики, позволяющей провести сравнение комплексообразующих свойств фторхинолонов и эндогенных биоорганических лигандов магния с известной комплексообразующей активностью. В эксперименте на лабораторных животных оценивалось вне- и внутриклеточное содержание магния, проводился комплексный анализ состояния стенки аорты, включающий оценку её морфологических и прочностных свойств; оценивался кардиотоксический эффект фторхинолонов. Анализировалась способность оротата магния предотвращать развитие нежелательных реакций со стороны сердца и аорты.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общий план исследования

Работа выполнена на кафедре фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (зав. кафедрой – д.м.н., доцент Изможерова Надежда Владимировна). Экспериментальные работы выполнялись с 2019 по 2022 гг. Исследование комплексообразующих свойств фторхинолонов по отношению к магнию проводилось на базе кафедры общей химии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Эксперименты на лабораторных животных выполнялись на базе вивария ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Биохимические исследования сыворотки крови животных проводились на базе центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Определение содержания магния в эритроцитах животных проводилось на базе ИВТЭ УрО РАН. Подготовка гистологических препаратов проводилась на базе ИИФ УрО РАН. Механические испытания прочности аорты выполнялись на базе ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России на заседании № 8 от 25.10.2019. Работа с лабораторными животными проводилась в соответствии с правилами, изложенными в Европейской конвенции о защите позвоночных животных (1986 г.) и Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (приказ Министерства здравоохранения СССР № 755 от 12.08.1977 г.).

В диссертационной работе проведено исследование свойств трёх наиболее часто используемых в современной клинической практике фторхинолонов: ципрофлоксацина, левофлоксацина, моксифлоксацина. Экспериментальная часть работы была разделена на 3 этапа (рисунок 11).

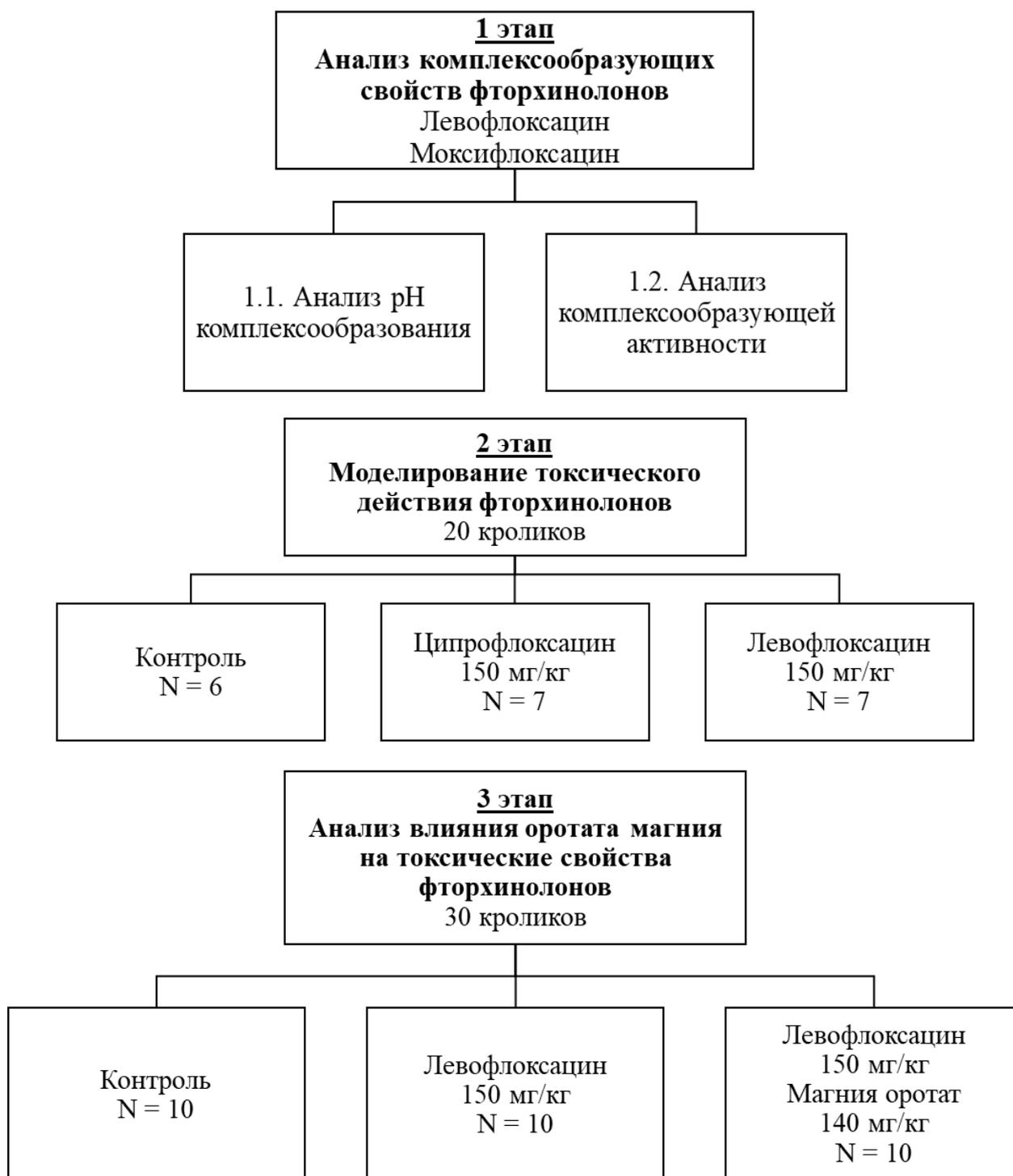


Рисунок 11 – Общий план исследования

На первом этапе проводился анализ комплексообразующих свойств по отношению к ионам магния двух фторхинолонов: левифлоксацина и моксифлоксацина, для которых в литературе не было найдено исследований комплексообразующей активности.

На втором этапе проводилось создание модели токсического действия фторхинолонов по отношению к проводящей системе сердца и аорте в эксперименте на лабораторных животных. Для проведения модельного эксперимента в качестве объектов исследования были выбраны ципрофлоксацин и левофлоксацин, по данным литературного обзора обладающих различным повреждающим действием по отношению к соединительной ткани и проводящей системе сердца.

На третьем этапе проводился анализ возможности профилактики токсических эффектов фторхинолонов с помощью препаратов магния в эксперименте на лабораторных животных; данный этап выполнялся на модели левофлоксацина как препарата, обладающего наиболее выраженными повреждающими свойствами по отношению к аорте по данным литературного обзора и проведённого эксперимента второго этапа.

## **2.2. Методика анализа комплексообразующих свойств фторхинолонов по отношению к ионам магния**

В работе оценивались рН среды, при которой происходит комплексообразование фторхинолонов с ионами  $Mg^{2+}$ , а также прочность формирующихся комплексов.

### **2.2.1. Анализ рН среды комплексообразования**

рН среды, оптимальной для образования комплексов магния и фторхинолонов, определялся на примере левофлоксацина и моксифлоксацина спектрофотометрически по смещению характеристических полос поглощения их растворов. Работы выполнялись на спектрофотометре «Leki SS2107UV» (MEDIORA OY, производство Финляндия). Формирование комплексов анализировалось при рН = 2,0 (кислая среда), 7,4 (физиологический уровень), 9,5 (щелочная среда).

Технология выполнения эксперимента: в мерную колбу на 50 мл добавлялось 5 мл раствора фторхинолона  $3 \cdot 10^{-4}$  М; 5 мл HCl 0,1 М, или 20 мл фосфатного буфера по Ю.Ю. Лурье [44], или 1 мл аммиачного буфера для создания рН соответственно 2,0, 7,4, 9,5; объём раствора доводился дистиллированной водой до 50 мл. Содержание фторхинолона в полученных пробах –  $3 \cdot 10^{-5}$  М. Параллельно готовилось по 5 растворов с каждым значением рН для обоих фторхинолонов. Спектры оптической плотности снимались в диапазоне длин волн 200 – 400 нм с шагом 0,1 нм в кварцевых кюветах на 10 мм. Спектр поглощения каждого раствора оценивался дважды для повышения статистической мощности исследования.

Опыт повторялся для содержащих магний растворов, приготовление которых включало добавление 5 мл  $MgSO_4$  0,01 М, концентрация  $Mg^{2+}$  в полученных пробах – 0,001 М.

Об образовании комплексных соединений левофлоксацина и моксифлоксацина с магнием судили по сдвигу характеристических полос поглощения фторхинолона. Анализ положения экстремумов спектров проводился с использованием прилагаемого к спектрофотометру программного обеспечения.

Длины волн полос поглощения анализируемых растворов были распределены нормально (критерий Колмогорова-Смирнова), в связи с чем они были представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение, для анализа статистической значимости их смещения использовался непарный критерий Стьюдента. Критический уровень значимости  $p = 0,050$ .

### **2.2.2. Анализ прочностных свойств комплексных соединений**

#### **1. Исследуемые соединения**

Была проведена оценка комплексообразующих свойств левофлоксацина и моксифлоксацина, для которых в литературе не было найдено количественных характеристик прочности магниевых комплексов. Были использованы субстанции левофлоксацина гемигидрата (Shangyu Jingxin Pharmaceutical Co., Ltd., Китай) и моксифлоксацина гидрохлорида (Bayer AG, Германия). Комплексообразующую

активность фторхинолонов сравнивали со свойствами динатрия этилендиаминтетраацетата (ЭДТА, Трилон Б), глицина и цитрата натрия.

## 2. Методика экспериментальной оценки комплексообразующих свойств

Комплексообразующие свойства оценивали с помощью специально разработанной методики (патент на изобретение RU 2680519 C1) [57]. В основе метода лежит модельный процесс формирования грубодисперсной системы (ГДС) фосфатов магния (1):



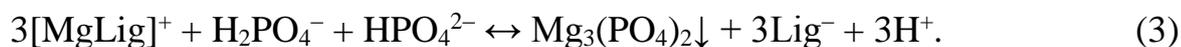
Для проведения реакции (1) использовались 1,0 М  $\text{MgSO}_4$ , и буферная система с pH 8,5 – 9,2, получаемая из 0,1 М растворов  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  и  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ .

При введении в процесс (1) комплексообразующего вещества одновременно протекала реакция (2):



где Lig – исследуемое вещество (лиганд).

Совмещенное гетерогенно-лигандообменное равновесие выражается уравнением (3):



За счёт образования комплексных соединений лиганд снижает количество свободных ионов магния, что смещает равновесие (3) влево и тормозит формирование ГДС в процессе (1).

Скорость процесса анализировалась турбидиметрически по снижению светопропускания раствора в течение 3 мин ( $\Delta T_3$ ). Использован спектрофотометр «Leki SS2107UV» (MEDIORA OY, производство Финляндия).

При проведении эксперимента измерялось светопропускание смеси 10 мл раствора анализируемого вещества и 5 мл фосфатного буфера ( $T_0$ ), после чего добавлялось 0,3 мл раствора 1 М сульфата магния, через 3 мин повторно измерялось светопропускание ( $T_3$ ).  $\Delta T_3$  определяли по формуле (4):

$$\Delta T_3 = T_0 - T_3. \quad (4)$$

За стандарт комплексообразующей активности (1,00) принимали свойства ЭДТА. Относительную активность (ОА) исследуемого лиганда рассчитывали по формуле (5):

$$OA = \frac{\Delta T_3(к) - \Delta T_3(л)}{\Delta T_3(к) - \Delta T_3(с)}, \quad (5)$$

где  $\Delta T_3(к)$  – снижение светопропускания в контрольном эксперименте (в качестве раствора вещества использовали дистиллированную воду),  $\Delta T_3(л)$  – снижение светопропускания в эксперименте с исследуемым веществом,  $\Delta T_3(с)$  – снижение светопропускания в эксперименте с раствором ЭДТА такой же концентрации, как у раствора исследуемого вещества.

С целью повышения статистической значимости результатов эксперимент для каждого вещества на всех концентрациях повторяли пять раз.

### 3. Определение диапазона исследуемых концентраций

Поскольку прочность комплексного соединения зависит от его стехиометрического состава, диапазон анализируемых концентраций фторхинолонов выбирали на основе отношения концентраций фторхинолон :  $Mg^{2+}$  в организме. Нормальный сывороточный уровень  $Mg^{2+}$  – 0,66 – 1,07 ммоль/л, среднее значение – 0,87 ммоль/л [51]. Содержание левофлоксацина в плазме здоровых добровольцев после перорального приёма 500 мг достигает максимального значения 5,19 мкг/мл и за 24 ч снижается до 0,46 мкг/мл, что соответственно равно 0,014 и 0,001 ммоль/л (с учётом молярной массы левофлоксацина 361 г/моль) [197], в связи с этим отношение молярных концентраций  $Mg^{2+}$  : левофлоксацин в плазме колеблется от 62,1 до 870,0.

В исследовании фармакокинетики моксифлоксацина максимальная плазменная концентрация фторхинолона была 3,1 мг/л (0,008 ммоль/л), отношение концентраций  $Mg^{2+}$  : моксифлоксацин равно 108,8 и входит в вычисленные границы диапазона для левофлоксацина [225].

Содержание  $Mg^{2+}$  в реакционной системе – 19,6 ммоль/л. Концентрация лиганда после добавления к его раствору фосфатного буфера и  $MgSO_4$  снижалась

в 1,53 раза. С учётом этих данных расчетные границы диапазона концентраций исходных растворов лигандов – 0,03 и 0,49 ммоль/л.

Между тем, концентрации фторхинолонов в тканях выше, чем в плазме. К примеру, у гусей печёночная экспозиция левофлоксацина (площадь под кривой «время-концентрация») превышала плазменную в 37,35 раз [170]. В связи с этим исследование комплексообразующей активности фторхинолонов проводилось в более широком диапазоне концентраций: от 0,00 до 1,00 ммоль/л.

#### **4. Сравнение экспериментальных данных с известными значениями комплексообразующей активности**

Использованная методика позволяет определить комплексообразующую активность исследуемого лиганда относительно ЭДТА, рассматриваемого как стандарт с активностью 1,00. В связи с этим для сравнения экспериментальных значений относительной активности глицина и цитрата натрия с известными значениями констант нестойкости ( $K_n$ ) их  $Mg^{2+}$ -комплексов рассчитывались константы обменных равновесий ( $K_p$ ) соответствующих соединений с ЭДТА (уравнение реакции (6)).



$K_p$  вычисляли по формуле (7):

$$K_p = \frac{[MgEDTA][Lig^-]}{[MgLig]^+[EDTA^{2-}]} = \frac{[Mg^{2+}][MgEDTA][Lig^-]}{[Mg^{2+}][MgLig]^+[EDTA^{2-}]} = \frac{K_n([MgLig]^+)}{K_n([MgEDTA])} \quad (7)$$

Прочность комплекса  $[MgLig]^+$  обратно пропорциональна  $K_p$  реакции (6).  $K_n$  цитратного, глицинатного и этилендиаминтетраацетатного комплексов магния составляют соответственно  $6,30 \cdot 10^{-4}$ ,  $3,55 \cdot 10^{-4}$  и  $2,04 \cdot 10^{-9}$  [76].

#### **5. Статистическая обработка результатов эксперимента**

Обработка результатов проведена в программе Statistica 13.0. (лицензия JPZ904I805602ARCN25ACD-6). С помощью критерия Колмогорова-Смирнова было подтверждено нормальное распределение данных. Значения признаков представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm s$ ).

С помощью критерия корреляции Пирсона оценивалась взаимосвязь ОА 0,6 мМ растворов цитрата натрия и глицина с расчётными значениями  $K_p$ .

Для исследования зависимости ОА лигандов от их концентрации использован регрессионный анализ. Математическая модель «доза-эффект» строилась методом нелинейного оценивания с использованием уравнения Михаэлиса-Ментен [237] (формула (8)):

$$OA = \frac{C}{C + C_{50}}, \quad (8)$$

где ОА – относительная активность лиганда, С – его концентрация,  $C_{50}$  – концентрация, при которой достигался эффект, равный 50% от максимального (подгоночный параметр). Для  $C_{50}$  определялся 95% доверительный интервал, значимость его различий между двумя лигандами оценивали с помощью двустороннего критерия Стьюдента.

Методом двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) строили модель зависимости относительной активности (переменная отклика) от типа и концентрации вещества (независимые предикторы). Поскольку концентрации растворов всех исследуемых веществ были одинаковы, поправки на ковариату не требовалось. Учитывая большое количество анализируемых групп, парные сравнения проводили с помощью апостериорного критерия Шеффе. Различия и корреляции считали значимыми при достижении критического уровня  $p = 0,050$ .

### **2.3. Методика создания модели токсического действия фторхинолонов**

#### **1. Дизайн эксперимента и расчёт доз**

На втором этапе диссертационного исследования проведён эксперимент на 20 пятимесячных самцах лабораторных кроликов породы «Советская шиншилла». Исследовались свойства ципрофлоксацина и левофлоксацина, влияние которых на соединительнотканые структуры и проводящую систему сердца существенно различается по данным литературного обзора. С помощью рандомизации методом конвертов животные были разделены на 3 группы:

Группа 1: 6 контрольных животных, которые получали композицию-носитель без фторхинолонов в течение 14 дней перорально;

Группа 2: 7 животных, которые перорально получали ципрофлоксацин в дозе 150 мг/кг/сут в растворе-носителе в течение 14 дней;

Группа 3: 7 животных, которые перорально получали левофлоксацин в дозе 150 мг/кг/сут в растворе-носителе в течение 14 дней.

С учётом коэффициента межвидового пересчёта доз (КП), составляющего для кроликов 3,1 [9], эквивалентная дозировка ципрофлоксацина и левофлоксацина для человека (ЭДЧ) составляет 50 мг/кг/сут. Превышение средней терапевтической дозы, составляющей для человека массой 70 кг 7,1 мг/кг, было использовано для эффективного моделирования токсического действия фторхинолонов, не всегда проявляющегося в эксперименте [93]. Схожий подход использован в работах С. Förster и соавт. (1997 г.) [202], где офлоксацин вводился крысам перорально в дозе 600 мг/кг/сут 28 суток (КП = 6,2 [9], ЭДЧ – 96,8 мг/кг); R. Stahlmann и соавт. (1995 г.) [175], где проводилось 9-дневное введение офлоксацина крысам в дозах от 100 до 1200 мг/кг/сут (ЭДЧ – 16,1 и 193,5 мг/кг/сут соответственно); K. Pfister (2007 г.) [129], где ципрофлоксацин вводили крысам внутрь в дозе 600 мг/кг двукратно (ЭДЧ – 96,8 мг/кг).

## **2. Методика работы с экспериментальными животными и забора образцов**

Препараты вводились на корень языка с помощью интродьюсера в виде композиции на основе водной суспензии, содержащей 1% гидроксипропилметилцеллюлозы (Metolose 60SH, вязкость 4000, производство Shin-Etsu Chemical, Япония) для достижения оптимальной вязкости и 10% сахарозы для маскировки вкуса фторхинолона. Животные группы 1 получали только композицию-носитель. Для животных групп 2 и 3 в состав композиции включался соответственно ципрофлоксацин (в виде измельчённых таблеток Цифран®, производство Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд, Индия) или левофлоксацин (в виде измельчённых таблеток Леволет® Р (производитель Д-р Редди`с Лабораторис Лтд, Индия) в концентрации 1,5%. Суточная доза препарата определялась из расчёта 1 мл/кг массы тела кролика. Препараты вводились на протяжении 14 суток.

Электрокардиография проводилась при помощи прибора Heart Mirror 3 ИКО (производство Innomed Medical, Венгрия). Кролик подвергался мягкой фиксации. Прижимные электроды накладывались на предварительно выбритые лапы, контакт с кожей улучшался с помощью геля для электрофизиологических исследований. Электрокардиограмма регистрировалась в трёх стандартных отведениях и трёх усиленных отведениях от конечностей при скорости движения ленты 50 мм/сек и вольтаже 10 мм/мВ. Исследование проводилось до введения препаратов и на 15 сутки эксперимента.

Кровь для биохимического анализа забиралась из ушной вены в вакуумные пробирки с активатором коагуляции для получения сыворотки (жёлтая крышка) и гепарином лития для получения плазмы и форменных элементов (зелёная крышка) на следующий день после окончания введения препаратов. Отобранная кровь подвергалась центрифугированию при 3000 об/мин в течение 15 минут, после чего в соответствующих пробирках отделялись для анализа сыворотка, плазма и форменные элементы.

На 15 день животные выводились из эксперимента путём введения в ушную вену 2 мл раствора лидокаина 100 мг/мл. Манипуляция проводилась в условиях внутривенного наркоза (0,2 мл/кг препарата «Золетил® 100» (тилетамин 50 мг/мл и золазепам 50 мг/мл, производство Virbac Sante Animale, Франция) и 0,3 мл/кг препарата «Ксила®» (ксилазина гидрохлорид 20 мг/мл, производство Interchemie, Нидерланды).

После выведения из эксперимента животным проводилось вскрытие грудной клетки и брюшной полости. Нисходящая грудная аорта отделялась от прилежащих тканей, межрёберные артерии пересекались. Повреждение и механическая деформация выделяемого фрагмента не допускались.

Образцы помещались в раствор натрия хлорида 0,9%, после чего в этот же день подвергались механическому испытанию.

### 3. Биохимический анализ крови

В сыворотке крови определялась активность креатинфосфокиназы МВ (КФК-МВ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), концентрация креатинина, альбумина, магния и ММР-9.

Концентрация альбумина определялась на автоматическом биохимическом анализаторе колориметрическим методом с бромкрезоловым зелёным (набор «АЛЬБУМИН-ОЛЬВЕКС», производство ООО «ОЛЬВЕКС ДИАГНОСТИКУМ», Россия). Принцип метода: образование окрашенного комплекса альбумина с бромкрезоловым зелёным в присутствии детергента в слабокислой среде, интенсивность окраски реакционной среды пропорциональна концентрации альбумина и измеряется фотометрически при длине волны 628 нм.

Измерение активности АЛТ проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе оптимизированным кинетическим энзиматическим методом (набор «АЛТ-ОЛЬВЕКС», производство ООО «ОЛЬВЕКС ДИАГНОСТИКУМ», Россия). Принцип метода: под действием АЛТ в результате переаминирования происходит перенос аминогруппы с аланина на  $\alpha$ -кетоглутарат, образующийся пируват при участии лактатдегидрогеназы и кофермента НАДН<sub>2</sub> (никотинамидадениндинуклеотид восстановленный) превращается в лактат, скорость окисления НАДН<sub>2</sub> определяется по уменьшению оптической плотности реакционной среды при 340 нм и пропорциональна активности АЛТ.

Измерение активности КФК-МВ проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе ферментным кинетическим иммунологическим методом (набор «КРЕАТИНКИНАЗА-МВ-ФРАКЦИЯ-ОЛЬВЕКС», производство ООО «ОЛЬВЕКС ДИАГНОСТИКУМ», Россия). Принцип метода: определение остаточной активности креатинкиназы (после ингибирования субъединицы М с помощью специфичных антител) по методу Варбурга с использованием сопряжённых ферментативных реакций с участием гексокиназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, приводящих к образованию в инкубационной среде восстановленного кофермента НАДФН<sub>2</sub> (никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный), скорость его образования прямо пропорциональна активности

креатинкиназы и определяется по увеличению оптической плотности реакционной среды при 340 нм.

Концентрация креатинина измерялась на автоматическом биохимическом анализаторе (набор «КРЕАТИНИН-ОЛЬВЕКС», производство ООО «ОЛЬВЕКС ДИАГНОСТИКУМ», Россия) псевдокинетическим методом на основе реакции Яффе по измерению скорости образования в щелочной среде окрашенного комплекса креатинина с пикриновой кислотой, содержание которого определяется фотометрически при длине волны 505 нм, скорость образования комплекса прямо пропорциональна содержанию креатинина в пробе.

Для выполнения анализа уровней альбумина, АЛТ, креатинина, КФК-МВ использовали биохимический анализатор Mindray BS-240 PRO (Китай).

Концентрация MMP-9 определялась с помощью флуоресцентного анализа с применением магнитных микросфер (Xmap-технология, Luminox) и мультиплексного анализатора Luminox 200 с программным обеспечением xPONENT. Использованы тест-системы Invitrogen (eBioscience).

Концентрация магния определялась ручным фотометрическим методом с ксилидиловым синим на спектрофотометре «Leki SS2107UV» (производство MEDIORA OY, Финляндия), использован набор «Магний-Ново (вариант 2)» (производство АО «Вектор-Бест», Россия). Принцип метода: в слабощелочной среде ионы  $Mg^{2+}$  взаимодействуют с ксилидиловым синим с образованием окрашенного комплекса, интенсивность окраски которого прямо пропорциональна содержанию магния и определяется фотометрически при 546 нм в кюветах с длиной оптического пути 10 мм.

#### **4. Определение содержания магния и кальция в форменных элементах крови**

Определение концентрации Ca и Mg в пробах форменных элементов крови проводили методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на приборе NexIon 2000 (Perkin Elmer, США). В полипропиленовые пробирки с крышками вносили 0,1 мл исследуемых образцов, прибавляли 1 мл азотной кислоты, очищенной методом дистилляции без кипения, и нагревали при

температуре 105 °С до прекращения выделения оксидов азота. Содержимое пробирок доводили до метки деионизированной водой с удельным электрическим сопротивлением 18,2 МΩ·см. Далее растворы анализировали на масс-спектрометре, спектральные наложения на изотопы <sup>43</sup>Ca и <sup>26</sup>Mg устраняли газообразным аммиаком в реакционной ячейке масс-спектрометра.

### 5. Анализ электрокардиограмм

Во II стандартном отведении измерялись ширина зубца Р, комплекса QRS, продолжительность интервалов PQ, QT, RR, частота сердечных сокращений (ЧСС). Расчёт скорректированного интервала QT (QTc) проводился по формулам Базетта (9) и Фредерика (10).

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}} \quad (9)$$

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}} \quad (10)$$

В обеих формулах QT измеряется в мс, RR – в с.

### 6. Гистологическое и морфометрическое исследование

Для гистологического и морфометрического исследования готовились поперечные срезы восходящей части образца грудного отдела аорты, который наиболее подвержен токсическому действию фторхинолонов. Препараты окрашивались гематоксилином/эозином, а также фуксином/резорцином по Вейгерту для выявления эластических волокон. С помощью микроскопа Carl Zeiss Primo Star и прилагаемой камеры AxioCam ERc 5s с программным обеспечением AxioVision Rel. 4.8 (производство Carl Zeiss, Германия) подготавливались микрофотографии гистологических препаратов. Для обработки фотографий использовалась программа ImageJ 1.54d (National Institutes of Health, США, свободно распространяемая).

Морфометрическое исследование проводилось по методике, использованной в работе Hirose T. и др. [185]. Оценивалась толщина media (l, мкм) (промежуточной оболочки) аорты, количество эластических мембран (N), доля эластических мембран в ткани media (ω, %). По формуле (11) рассчитывалась средняя толщина одной эластической мембраны (d, мкм):

$$d = \frac{l \cdot \omega}{N \cdot 100\%} \quad (11)$$

Полуколичественная оценка фрагментации эластических волокон проводилась в соответствии с методикой, представленной в статье Carr-White G.S. и др. [103] (0 – отсутствие фрагментации, 1 – умеренная фрагментация, 2 – фрагментация средней степени, 3 – выраженная фрагментация, 4 – крайне выраженная фрагментация).

### **7. Механическое испытание образцов аорты**

С целью определения прочностных характеристик аорта подвергалась механическому испытанию на одноосное растяжение [46, 115]. Работы выполняли на разрывной машине Shimadzu AG-X 50kN (производство Shimadzu, Япония). Образец фиксировался между клиновыми захватами прибора с помощью абразивных вкладок во избежание выскользывания во время испытания [115]. Начальная длина образца аорты между захватами – 30 мм. Скорость перемещения траверсы была 1 мм/мин. Строили деформационные кривые зависимости силы, прикладываемой к образцу, от относительного удлинения, по которым определяли показатели [46, 115]:

- предел прочности ( $F_{\max}$ , максимальная деформирующая сила, выдерживаемая образцом без разрушения);
- максимальная деформация ( $\Delta l_{\max}$ , относительное удлинение образца при достижении предела прочности);
- модуль упругости ( $E$ , коэффициент наклона касательной к деформационной кривой на линейном участке деформирования образца);
- работа разрушения ( $A$ , энергия, которую необходимо затратить для разрыва тканей, рассчитывалась как площадь под деформационной кривой от начала нагружения до точки полного разрушения образца).

О характере поведения тканей при одноосном растяжении судили по форме деформационной кривой. Линейное нарастание силы при растяжении с резким её снижением в момент разрыва говорило об упругом характере деформации.

Нелинейный многоступенчатый рост силы и плавное её снижение при разрушении образца указывали на наличие в ткани участков с низкой прочностью.

### **8. Статистическая обработка**

Обработка результатов проведена в программе Statistica 13.0. (лицензия JPZ904I805602ARCN25ACD-6). Нормальность распределения данных определялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Было обнаружено, что распределение всех исследуемых параметров, кроме данных ЭКГ, подчинялось нормальному закону. В связи с этим электрокардиографические показатели представлены как медиана и межквартильный интервал (25%; 75%), остальные признаки – как среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm s$ ).

Для анализа параметров ЭКГ использовались критерии Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни и Вилкоксона. Сравнения значений остальных количественных признаков между тремя группами проводилось с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), апостериорные сравнения с контрольной группой выполнены по двустороннему критерию Даннета, парные сравнения между группами ципрофлоксацина и левофлоксацина – при помощи критерия Тьюки. Для расчёта коэффициентов корреляций параметров ЭКГ с уровнем  $Mg^{2+}$  использован ранговый критерий Спирмена, при исследовании других показателей – критерий Пирсона. Для анализа различия влияния сывороточного содержания магния на параметры прочности образцов аорты в зависимости от применяемого фторхинолона был применён ковариационный анализ (ANCOVA), концентрация магния рассматривалась как непрерывный предиктор, группа – как дискретный. Сравнение качественных признаков проводилось с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Различия и корреляции считались значимыми при  $p < 0,050$ .

## **2.4. Методика оценки влияния препаратов магния на токсическое действие фторхинолонов**

### **1. Дизайн эксперимента, расчёт доз и забор образцов**

На третьем этапе исследования проведён эксперимент на 30 кроликах породы «Советская шиншилла». В качестве исследуемого фторхинолона был выбран левофлоксацин как препарат с наиболее выраженным повреждающим действием на соединительнотканые структуры по данным литературного обзора, а также по результатам эксперимента второго этапа. Выбранная дозировка левофлоксацина, состав раствора-носителя и способ введения аналогичны использованным в эксперименте второго этапа.

Методом рандомизации животные были разделены на 3 группы:

1. Контроль: 10 животных, получавших перорально раствор-носитель;
2. Левофлоксацин: 10 животных, получавших перорально левофлоксацин в дозе 150 мг/кг/сутки;
3. Левофлоксацин + магний: 10 животных, получавших перорально левофлоксацин в дозе 150 мг/кг/сутки и магния оротат в дозе 140 мг/кг/сутки. Препараты вводились отдельно с интервалом в 3 ч во избежание фармакокинетического взаимодействия.

В качестве источника оротата магния использован препарат Магнерот® (производство Верваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия). Дозировка подбиралась в соответствии с инструкцией по применению препарата. Терапевтическая доза для человека массой 70 кг составляет 42,85 мг/кг/сутки, эквивалентная доза для кролика  $\approx$  140 мг/кг/сутки.

Продолжительность эксперимента составила 14 суток. ЭКГ выполнялась на 0 и 15 сутки. После окончания введения препаратов из ушной вены отбиралась кровь. Животные выводились из эксперимента в соответствии с описанным ранее протоколом, после чего забирался аутопат грудного отдела аорты. Восходящая часть сосуда исследовалась гистологически и морфометрически по описанному

ранее протоколу, нисходящая часть подвергалась механическому испытанию на одноосное растяжение.

## **2. Биохимическое исследование сыворотки**

В сыворотке крови определялись следующие биохимические параметры:

1. Концентрация альбумина;
2. Активность АЛТ;
3. Концентрация креатинина;
4. Активность КФК-МВ;
5. Концентрация магния;
6. Концентрация MMP-9;
7. Концентрация тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP-1).

Содержание альбумина определялось колориметрически по методу с бромкрезоловым зелёным (набор реактивов «Альбумин-Ново», АО «Вектор Бест», Россия), активность АЛТ – кинетическим УФ-методом без пиридоксальфосфата (набор реактивов «АЛТ IFCC», АО «Вектор Бест», Россия), концентрация креатинина – кинетическим методом Яффе (набор реактивов «Креатинин Яффе», АО «Вектор Бест», Россия), активность КФК МВ – кинетическим УФ-методом (набор реактивов «Креатинкиназа МВ IFCC», АО «Вектор Бест», Россия), содержание магния – фотометрическим методом с ксилидиловым синим (набор реактивов «Магний Ново (вариант 2)», АО «Вектор Бест», Россия). Использован биохимический анализатор Mindray BS-240 PRO (Китай).

Исследование уровней MMP-9 и TIMP-1 проводилось методом твердофазного гетерогенного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем производства «Cloud-Clone Corp.» (Китай). Использовался аппаратный комплекс, включающий иммуноферментный анализатор Thermo Scientific Multiskan GO (Япония); планшетный промыватель Thermo Scientific Wellwash (Япония), шейкер-термостат Elmi ST-3L (Латвия).

### **3. Определение содержания магния и кальция в форменных элементах крови**

Внутриклеточное содержание магния и кальция в форменных элементах крови определялось по методике, использованной в эксперименте 2 этапа и описанной в разделе 2.3.

### **4. Анализ электрокардиограмм**

При анализе электрокардиограмм, как и на предыдущем этапе, оценивались ширина зубца P, интервала PR, комплекса QRS, интервала QT, интервала RR, частоты сердечных сокращений. По формулам Базетта и Фредерика производился расчёт QTc.

### **5. Гистологическое и морфометрическое исследование**

Подготовка гистологических препаратов и их гистологическое и морфометрическое исследование проводились по методике, использованной на предыдущем этапе эксперимента.

### **6. Механическое испытание образцов аорты**

Испытание проводилось по методике, использованной на предыдущем этапе. Оценивались предел прочности ( $F_{max}$ ), максимальная деформация ( $\Delta l_{max}$ ), модуль упругости (E), работа разрушения (A).

### **7. Статистическая обработка данных**

Обработка результатов эксперимента проводилась с помощью программы Jamovi 2.3.26. Характер распределения данных анализировался с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Все признаки, за исключением параметров ЭКГ, были распределены нормально. Данные ЭКГ представлялись как медиана и интервал (25%; 75%), остальные параметры – в виде среднего значения  $\pm$  стандартного отклонения. Различие признаков между тремя группами оценивалось с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), апостериорные сравнения проводились критерием Тьюки. Для анализа параметров ЭКГ использовались критерии Краскела-Уоллиса и Вилкоксона. Ковариационный анализ применялся для анализа совместного влияния качественного и количественного предикторов на количественный отклик. Критический уровень значимости  $p < 0,050$ .

### ГЛАВА 3. АНАЛИЗ КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИХ СВОЙСТВ ФТОРХИНОЛОНОВ ПО ОТНОШЕНИЮ К ИОНАМ МАГНИЯ

#### 3.1. Условия комплексообразования левофлоксацина с магнием

На рисунках 12 – 17 представлены усреднённые по 5 измерениям спектры поглощения левофлоксацина 0,00003 М при значениях рН 2,0, 7,4, 9,5 в присутствии или отсутствии  $Mg^{2+}$  0,001 М.

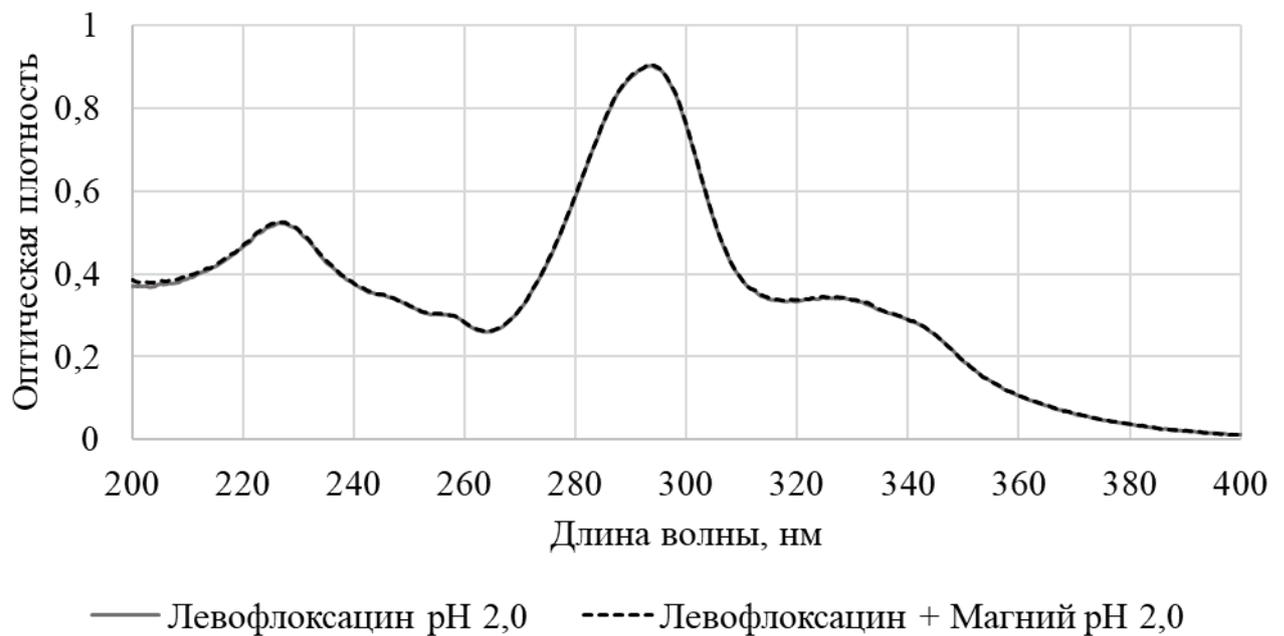


Рисунок 12 – Спектры поглощения левофлоксацина в отсутствии или присутствии магния при рН 2,0

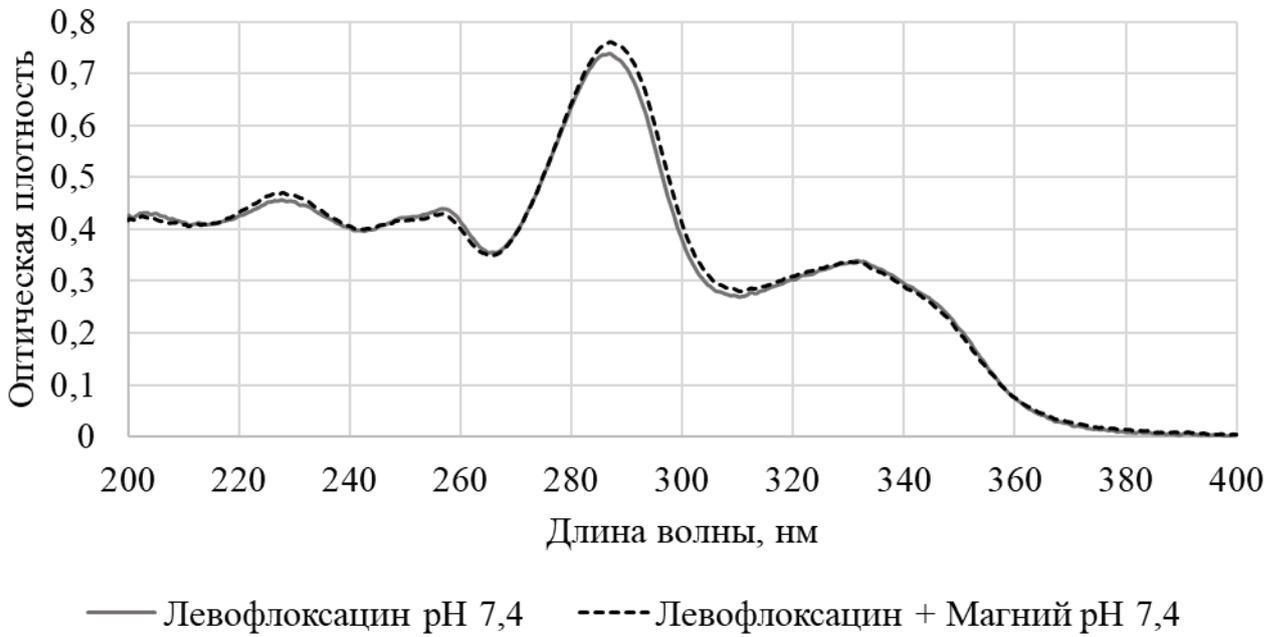


Рисунок 13 – Спектры поглощения левофлоксацина в отсутствии или присутствии магния при рН 7,4

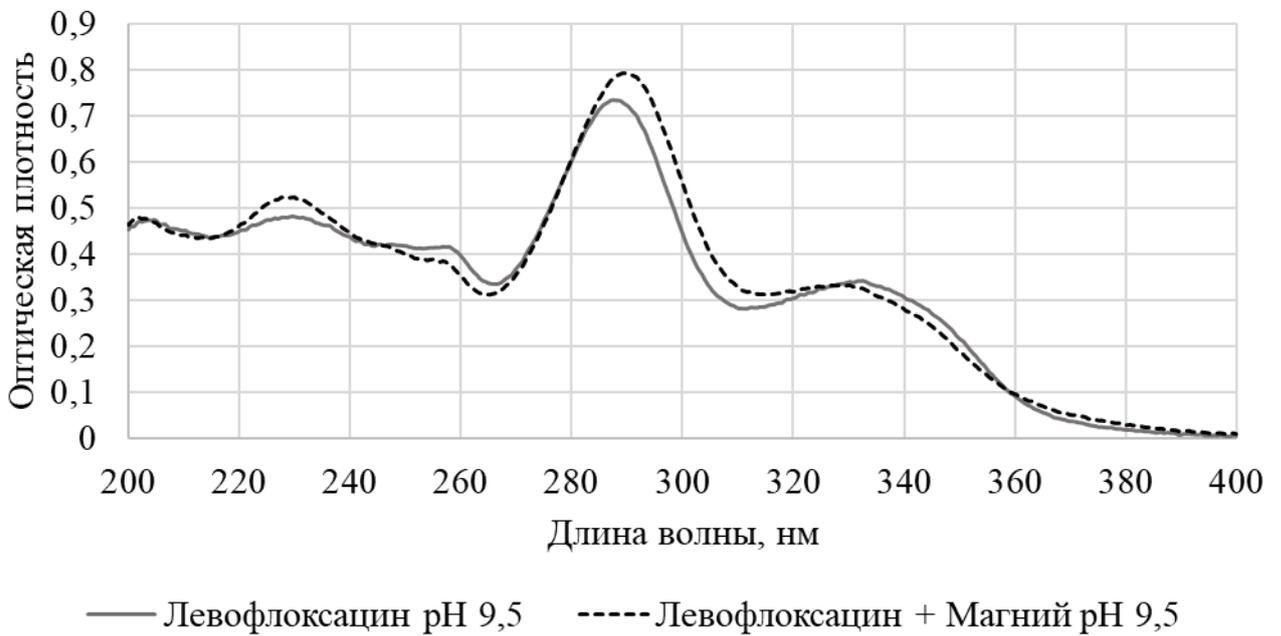


Рисунок 14 – Спектры поглощения левофлоксацина в отсутствии или присутствии магния при рН 9,5

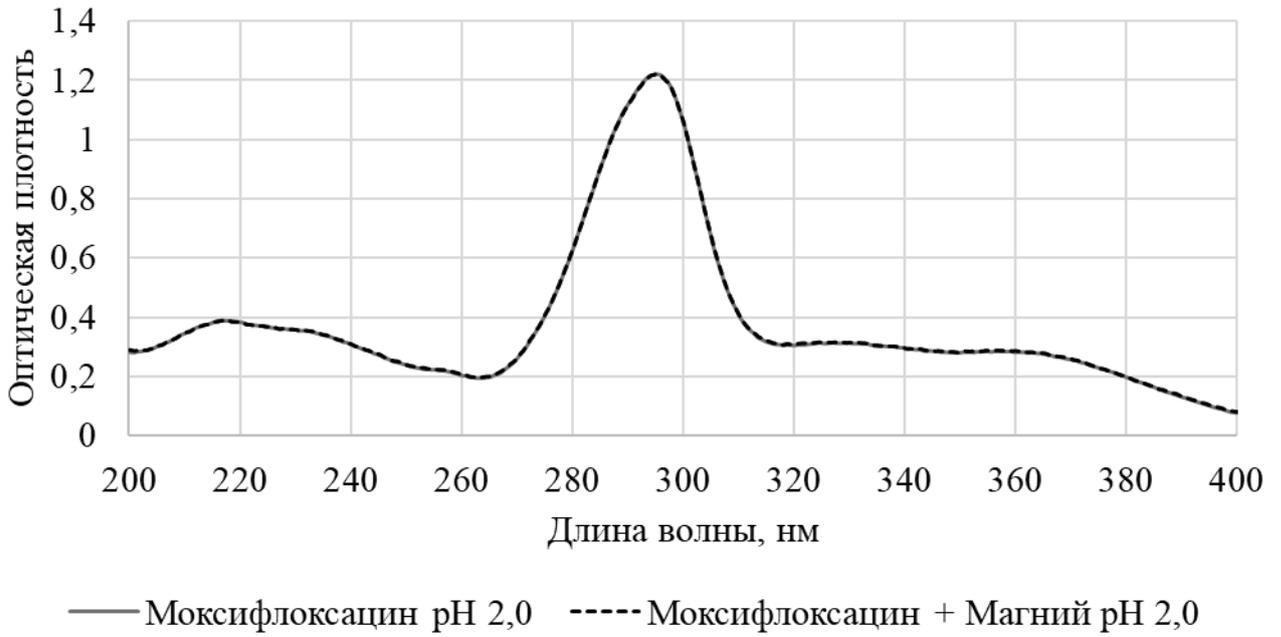


Рисунок 15 – Спектры поглощения моксифлоксацина в отсутствии или присутствии магния при рН 2,0

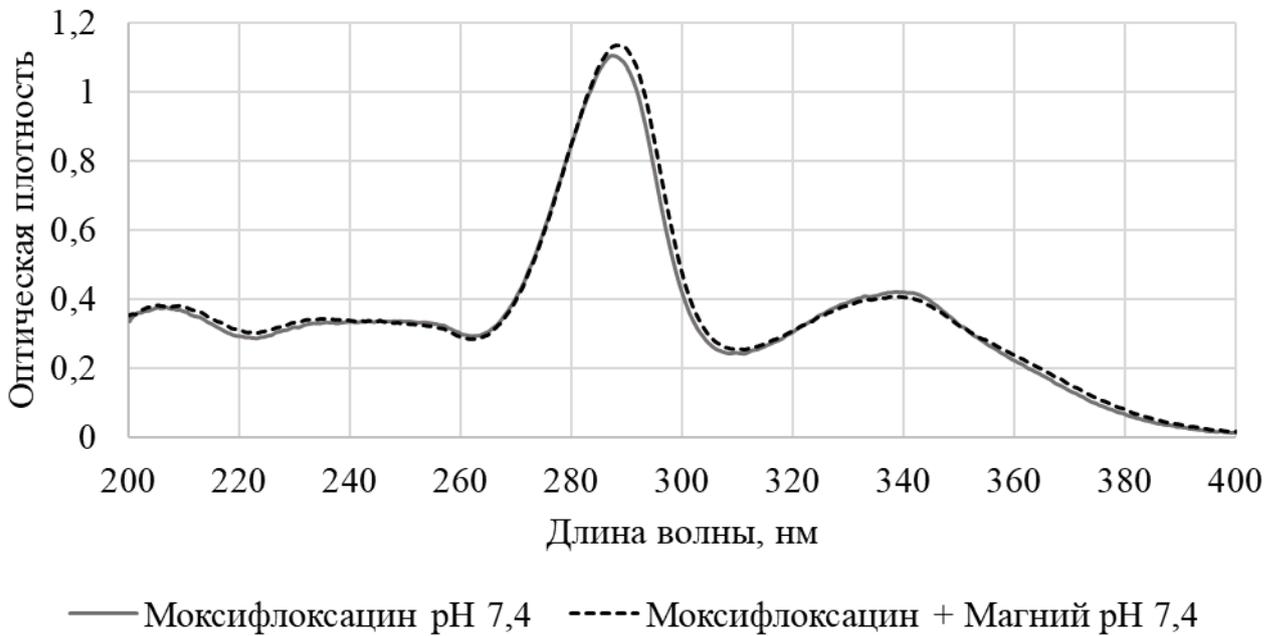


Рисунок 16 – Спектры поглощения моксифлоксацина в отсутствии или присутствии магния при рН 7,4

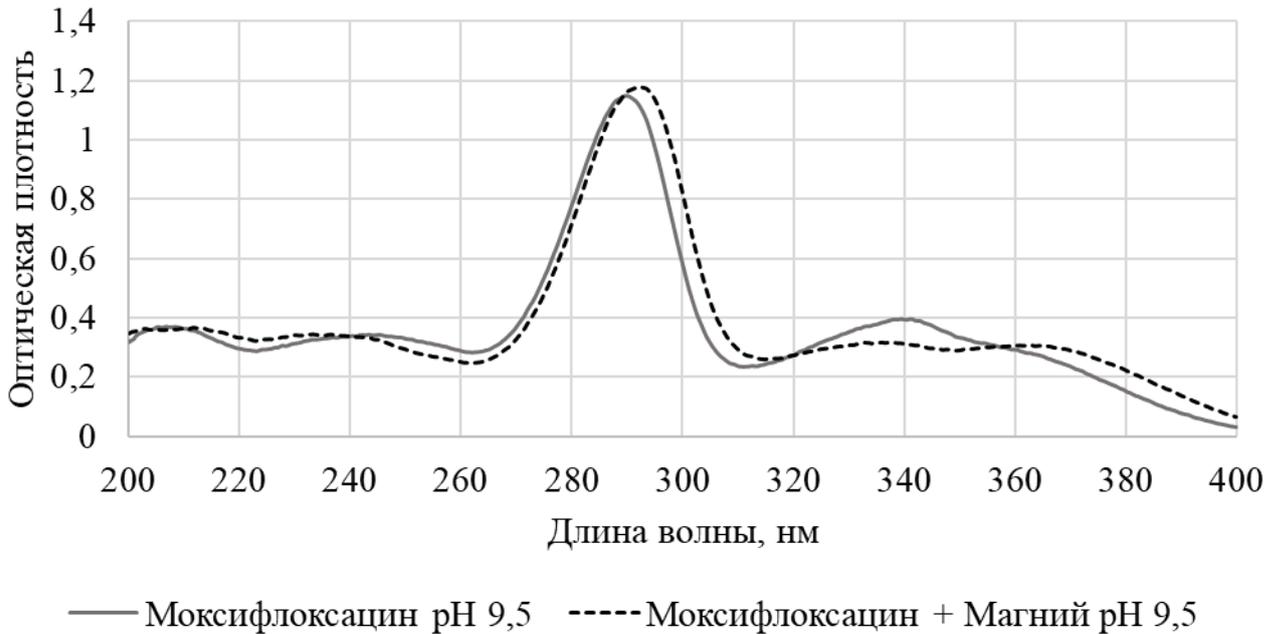


Рисунок 17 – Спектры поглощения моксифлоксацина в отсутствии или присутствии магния при рН 9,5

В кислой среде с рН = 2,0 спектры поглощения левофлоксацина и моксифлоксацина при введении в раствор магния не изменялись, графики при этом совпадали. При повторении опыта в слабощелочной (рН = 7,4) и щелочной (рН = 9,5) средах введение магния в растворы обоих фторхинолонов сопровождалось визуально определяемым смещением характеристических полос поглощения и изменением оптической плотности в экстремальных точках. Статистический анализ сдвига характеристических полос поглощения растворов представлен в таблице 2. У спектров поглощения левофлоксацина и моксифлоксацина обнаруживалось до 4 полос поглощения ( $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4$ ) в зависимости от рН среды.

Таблица 2 – Положение характеристических полос поглощения левофлоксацина и моксифлоксацина в отсутствии и присутствии магния

Проба	Длина волны полос поглощения, нм			
	$\lambda_1$	$\lambda_2$	$\lambda_3$	$\lambda_4$
<b>pH = 2,0</b>				
ЛФ	226,7 ± 0,3	Н/о	293,7 ± 0,2	Н/о
ЛФ + Mg	226,6 ± 0,4 (-0,1, p = 0,767)	Н/о	293,5 ± 0,3 (-0,2 p = 0,051)	Н/о
МФ	217,4 ± 0,7	Н/о	295,2 ± 0,4	Н/о
МФ + Mg	217,3 ± 0,3 (-0,1, p = 0,677)	Н/о	295,3 ± 0,4 (+0,1, p = 0,910)	Н/о
<b>pH = 7,4</b>				
ЛФ	227,9 ± 0,5	256,8 ± 0,2	286,7 ± 0,4	<b>331,7 ± 0,5</b>
ЛФ + Mg	227,7 ± 0,7 (-0,2, p = 0,123)	256,6 ± 0,5 (-0,2 p = 0,240)	287,0 ± 0,3 (+0,3 p = 0,083)	<b>330,6 ± 0,5</b> <b>(-1,1 p &lt; 0,001)</b>
МФ	<b>206,1 ± 0,7</b>	<b>245,8 ± 1,9</b>	<b>287,3 ± 0,2</b>	338,7 ± 2,7
МФ + Mg	<b>205,2 ± 0,7</b> <b>(-0,9, p = 0,011)</b>	<b>236,6 ± 4,2</b> <b>(-9,2 p &lt; 0,001)</b>	<b>288,3 ± 0,4</b> <b>(+1,0 p &lt; 0,001)</b>	326,2 ± 1,6 (-1,0 p = 0,301)
<b>pH = 9,5</b>				
ЛФ	229 ± 1,0	Н/о	<b>287,8 ± 0,5</b>	<b>332,2 ± 0,4</b>
ЛФ + Mg	228,9 ± 1,0 (-0,7 p = 0,123)	Н/о	<b>289,6 ± 0,4</b> <b>(+1,8 p &lt; 0,001)</b>	<b>328,3 ± 1,4</b> <b>(-3,9 p &lt; 0,001)</b>
МФ	<b>206,6 ± 1,7</b>	<b>244,0 ± 1,1</b>	<b>289,8 ± 0,4</b>	<b>340,3 ± 1,1</b>
МФ + Mg	<b>Н/о</b>	<b>Расщепление:</b> <b>1. 234,1 ± 1,8</b> <b>(-9,9 p &lt; 0,001)</b> <b>2. 241,3 ± 1,2</b> <b>(-2,7 p = 0,001)</b>	<b>292,2 ± 0,4</b> <b>(+2,4 p &lt; 0,001)</b>	<b>Расщепление:</b> <b>1. 335,2 ± 1,8</b> <b>(-5,1 p &lt; 0,001)</b> <b>2. 362,3 ± 1,0</b> <b>(+22,0 p &lt; 0,001)</b>

Примечания: ЛФ – левофлоксацин, МФ – моксифлоксацин, н/о – полоса поглощения в данном регионе не определяется; в скобках приведена величина сдвига полосы поглощения при введении в раствор  $Mg^{2+}$  и указана статистическая значимость сдвига (критерий Стьюдента)

В кислой среде с  $pH = 2,0$  левофлоксацин и моксифлоксацин имели по две полосы поглощения ( $\lambda_1, \lambda_3$ ), не смещающиеся при добавлении в систему  $MgSO_4$ , что говорит об отсутствии образования комплексных соединений в данной среде.

При физиологическом значении  $pH = 7,40$  спектры обоих фторхинолонов имели по 4 полосы поглощения ( $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4$ ). Введение сульфата магния в раствор левофлоксацина сопровождалось статистически значимым сдвигом среднего значения  $\lambda_4$  с 331,7 на 1,1 нм влево ( $p < 0,001$ ). Добавление  $MgSO_4$  к раствору моксифлоксацина приводило к значимому смещению средней  $\lambda_1 = 206,1$  нм на 0,9 нм влево ( $p = 0,011$ ),  $\lambda_2 = 245,8$  нм на 9,2 нм влево ( $p < 0,001$ ) и средней  $\lambda_3 = 287,3$  нм на 1 нм вправо ( $p < 0,001$ ).

В щелочной среде с  $pH = 9,5$  у растворов левофлоксацина обнаруживалось 3 выраженных полосы поглощения ( $\lambda_1, \lambda_3, \lambda_4$ ). При добавлении магния наблюдался значимый сдвиг средней  $\lambda_3 = 287,8$  нм на 1,8 нм вправо, средней  $\lambda_4 = 332,2$  на 3,9 нм влево ( $p < 0,001$  в обоих случаях). У растворов моксифлоксацина наблюдалось 4 полосы поглощения ( $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4$ ). При введении в систему  $MgSO_4$   $\lambda_1$  не определялась;  $\lambda_2 = 244,0$  нм расщеплялась на две полосы  $\lambda_2^1 = 234,1$  нм и  $\lambda_2^2 = 241,3$  нм;  $\lambda_3 = 289,8$  нм смещалась на 2,4 нм вправо;  $\lambda_4 = 340,3$  расщеплялась на две полосы  $\lambda_4^1 = 335,2$  нм и  $\lambda_4^2 = 362,3$  нм ( $p < 0,001$  во всех случаях).

Таким образом, спектрофотометрически показано комплексообразование левофлоксацина и моксифлоксацина в слабощелочной среде, в т. ч. при физиологическом значении  $pH = 7,4$ . Во внутренней среде организма имеются оптимальные условия для образования комплексов фторхинолонов с магнием.

### 3.2. Комплексообразующая активность фторхинолонов по отношению к ионам магния

На рисунке 18 представлены экспериментальные кривые, описывающие зависимость относительной активности исследованных лигандов (ЭДТА, глицина, цитрата натрия, левофлоксацина, моксифлоксацина) от концентрации.

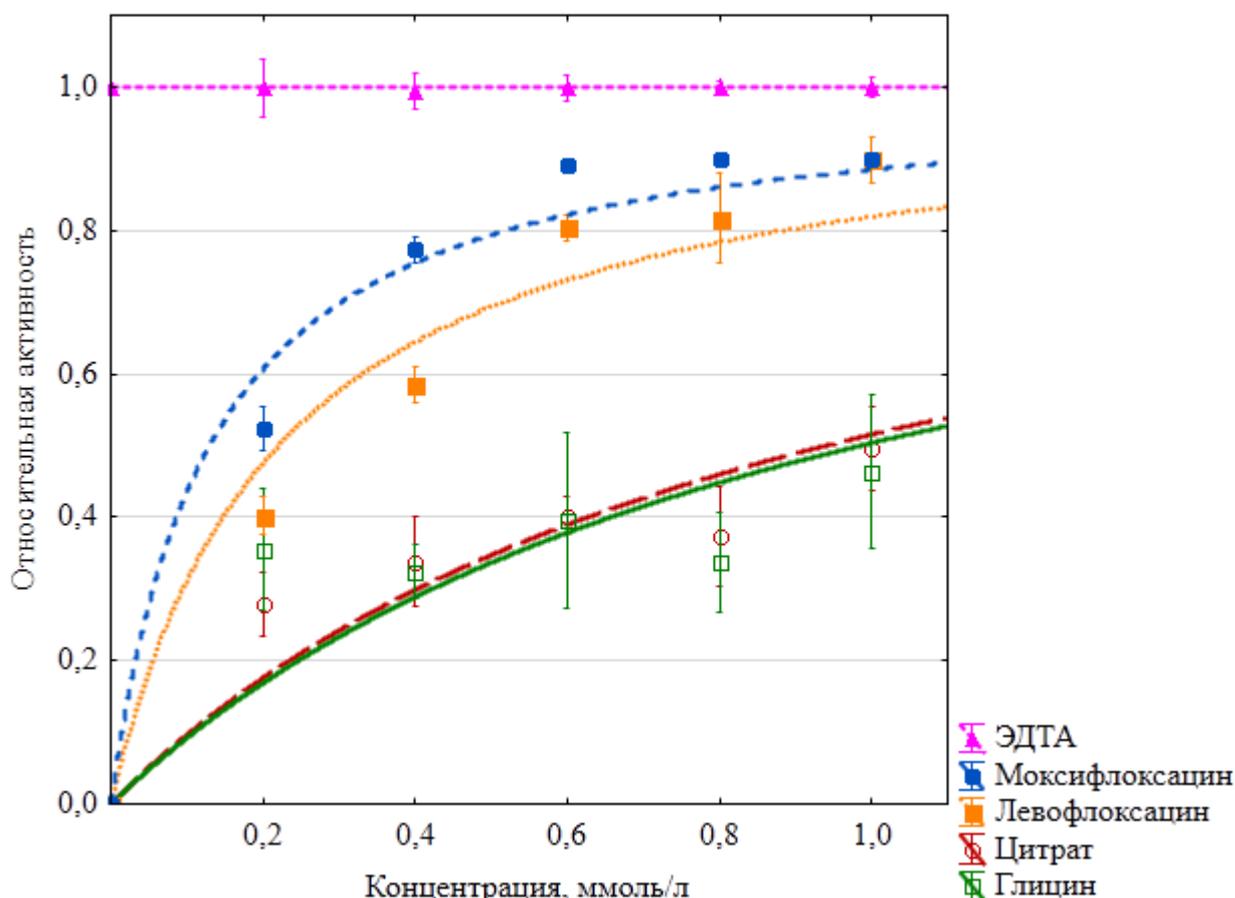


Рисунок 18 — Относительная комплексообразующая активность исследованных лигандов по отношению к Mg<sup>2+</sup>

Примечание: данные представлены как  $M \pm s$ . Изображённые кривые соответствуют подгоночным функциям Михаэлиса-Ментен.

Обнаружена тесная отрицательная корреляция активности ЭДТА, цитрата натрия и глицина с теоретически рассчитанными  $K_r$  реакции (6) ( $R = -0,87$ ,  $p < 0,001$ , таблица 3).

Таблица 3 – Значения ОА и расчётных Кр ЭДТА, цитрата натрия и глицина

Лиганд	Расчётное значение Кр	ОА (0,60 ммоль/л)
ЭДТА	–	1,00 ± 0,02
Глицин	$1,74 \times 10^5$	0,40 ± 0,12
Цитрат натрия	$3,09 \times 10^5$	0,40 ± 0,03

Соответствие экспериментальных значений ОА ЭДТА, глицина и цитрата натрия расчётным Кр реакции (6) подтверждает возможность использования данной методики для анализа комплексообразующих свойств органических веществ относительно  $Mg^{2+}$ .

Дисперсионный анализ показал, что ОА исследованных лигандов в исследованном диапазоне концентраций различалась статистически значимо ( $p < 0,001$ ).

Активность ЭДТА, комплексообразующие свойства которого принимались как стандарт, не зависела от концентрации ( $p = 0,817$ , регрессионный анализ) и графически имела вид горизонтальной прямой  $ОА = 1,00$ . Комплексообразующие свойства ЭДТА во всех исследованных концентрациях были выше, чем у цитрата натрия и глицина ( $p < 0,001$  во всех случаях).

Оба исследованных фторхинолона в диапазоне 0,0 – 0,4 ммоль/л демонстрировали меньшие комплексообразующие свойства, чем ЭДТА ( $p < 0,001$  во всех случаях). В концентрациях 0,6 – 1,00 ммоль/л активность фторхинолонов и ЭДТА была сопоставимой (для левофлоксацина  $p = 0,058, 0,134, 0,996$  соответственно; для моксифлоксацина  $p = 0,990, 0,997, 0,996$  соответственно), что говорит о возможности образования прочных магниевых комплексов этих веществ. Учитывая, что фторхинолоны создают высокие концентрации в органах [170], имеются физико-химические предпосылки для формирования тканевого дефицита  $Mg^{2+}$  при терапии этими препаратами.

Свойства цитрата натрия и глицина не различались ( $p = 1,000$  во всех случаях). Левофлоксацин демонстрировал более выраженные комплексообразующие свойства, чем цитрат натрия и глицин в концентрациях от

0,4 ммоль/л ( $p < 0,001$ ). ОА моксифлоксацина была больше, чем у глицина, от концентрации 0,4 ммоль/л ( $p < 0,001$ ), и больше, чем у цитрата натрия, от концентрации 0,2 ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Предполагается возможность ионообменной конкуренции за  $Mg^{2+}$  между фторхинолонами и магнием-зависимыми клеточными субстратами, такими как аминокислотные остатки белков, нуклеиновые кислоты и др.

Свойства фторхинолонов не различались между собой ни в одной из концентраций (при 0,0, 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1,0 ммоль/л  $p = 1,000, 0,938, 0,084, 1,000, 1000, 1,000$  соответственно). Графики ОА фторхинолонов имели характерный вид кривых Михаэлис-Ментен.  $C_{50}$  левофлоксацина составило 0,22 ммоль/л (95% доверительный интервал: 0,19 – 0,26), моксифлоксацина – 0,13 ммоль/л (95% доверительный интервал: 0,11 – 0,15), различие  $C_{50}$  значимо ( $p < 0,001$ , критерий Стьюдента), что говорит о более быстром росте комплексообразующего эффекта моксифлоксацина при повышении концентрации в сравнении с левофлоксацином. Можно предположить, что в низких концентрациях моксифлоксацин значительно нарушает метаболизм в клетках.

Таким образом, фторхинолоны способны образовывать комплексные соединения с магнием при физиологическом значении pH. Выраженные комплексообразующие свойства фторхинолонов обуславливают возможность конкуренции с биоорганическими соединениями за ионы  $Mg^{2+}$ , что нарушает магнием-зависимые процессы и вызывает повреждение клеток. Высокая комплексообразующая активность фторхинолонов относительно  $Mg^{2+}$  может приводить к развитию серьёзных нежелательных реакций.

## ГЛАВА 4. СОЗДАНИЕ МОДЕЛИ И АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ

Эксперимент по моделированию токсического действия фторхинолонов (ципрофлоксацина, левофлоксацина) проводился в соответствии с описанной ранее методикой.

### 4.1. Биохимические параметры лабораторных животных

Для комплексной оценки токсичности ципрофлоксацина и левофлоксацина определяли следующие биохимические показатели сыворотки:

1. Альбумин – маркёр синтетической функции печени;
2. АЛТ – маркёр цитолитического повреждения печени;
3. Креатинин – маркёр нефротоксичности;
4. КФК-МВ – маркёр кардиотоксичности;
5. ММР-9 – маркёр деструкции соединительной ткани.

В таблице 4 представлены значения биохимических показателей сыворотки крови кроликов.

Таблица 4 – Биохимические показатели сыворотки крови лабораторных животных

Параметр	Контроль	Ципрофлоксацин	Левофлоксацин	р (КЦЛ)	р (КЦ)	р (КЛ)
Альбумин, г/л	29,1 ± 2,4	28,4 ± 1,8	28,2 ± 1,9	0,742	0,802	0,679

Продолжение таблицы 4

Параметр	Контроль	Ципрофлоксацин	Левифлоксацин	р (КЦЛ)	р (КЦ)	р (КЛ)
Креатинин, мкмоль/л	118,0 ± 11,9	121,8 ± 11,9	119,4 ± 16,1	0,886	0,843	0,976
АЛТ, ЕД/л	31,1 ± 9,5	37,5 ± 14,1	33,8 ± 4,8	0,562	0,463	0,867
КФК-МВ, ЕД/л	587,4 ± 313,8	623,2 ± 193,2	246,2 ± 174,5	0,026*	0,951	0,044*
ММР-9, нг/мл	38,1 ± 16,0	70,2 ± 20,9	63,9 ± 22,0	0,027*	0,019*	0,070
Магний, ммоль/л	1,2 ± 0,3	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,1	0,336	0,278	0,324

Примечания: р(КЦЛ) – сравнение трёх групп с помощью ANOVA, р(КЦ) и р(КЛ) – сравнение с контрольной группой с помощью критерия Даннета, \*значимые различия при  $p < 0,050$

Литературные данные о нормальных уровнях указанных показателей приведены в приложении.

Применение обоих фторхинолонов не сопровождалось изменением концентрации альбумина и активности АЛТ в сыворотке, что говорит об отсутствии биохимических признаков гепатотоксичности.

Уровень креатинина находился в пределах нормы и не различался между тремя группами, что говорит об отсутствии нефротоксического действия.

В настоящей работе использование ципрофлоксацина не привело к возрастанию уровня КФК-МВ в сравнении с контрольной группой. Применение

левофлоксацина сопровождалось уменьшением активности КФК-МВ, однако в лабораторной диагностике снижение уровней КФК не считается клинически значимым.

Концентрация ММР-9 была более чем в 1,5 раза выше в группе, где применялся ципрофлоксацин ( $p = 0,019$ ), что указывает на деструкцию соединительной ткани у животных. Имелась тенденция к повышению уровня ММР-9 в плазме крови животных, получавших левофлоксацин, не достигшая статистической значимости ( $p = 0,070$ ). Результат хорошо согласуется с данными литературного обзора. Сывороточная концентрация магния не различалась между группами.

#### 4.2. Внутриклеточное содержание магния и кальция

В таблице 5 представлено содержание магния и кальция в форменных элементах крови кроликов, а также соотношение их концентраций.

Таблица 5 – Содержание магния и кальция в форменных элементах крови

Параметр	Контроль	Ципрофлоксацин	Левофлоксацин	p (К/Ц/Л)	p (К/Ц)	p (К/Л)
Mg, мг/кг	82,5 ± 9,0	83,4 ± 10,2	69,1 ± 7,5	0,015*	0,975	0,028*
Mg, мг/л	84,0 ± 9,2	84,9 ± 10,4	66,0 ± 11,8	0,006*	0,983	0,013*
Ca, мг/кг	30,7 ± 8,0	33,2 ± 14,3	38,2 ± 14,8	0,572	0,910	0,482
Ca, мг/л	31,2 ± 8,1	33,9 ± 14,6	38,9 ± 15,1	0,573	0,907	0,482
Mg/Ca	2,9 ± 1,0	3,0 ± 1,3	2,1 ± 0,8	0,237	0,992	0,280

Примечания: p(КЦЛ) – сравнение трёх групп с помощью ANOVA, p(КЦ) и p(КЛ) – сравнение группы ципрофлоксацина и левофлоксацина соответственно с контролем с помощью критерия Даннета, \*значимые различия при  $p < 0,050$

Содержание кальция в форменных элементах крови значимо не изменялось при терапии обоими препаратами. Применение левофлоксацина сопровождалось развитием внутриклеточного дефицита магния: массовая доля  $Mg^{2+}$  (мг/кг) снижалась в среднем на 16,2%, титр (мг/л) – на 21,4%. Концентрация  $Mg^{2+}$  у животных, получавших левофлоксацин, была ниже также по сравнению с кроликами, получавшими ципрофлоксацин:  $p = 0,021$  для массовой доли (мг/кг) и 0,010 для титра (мг/л), критерий Тьюки.

#### 4.3. Электрокардиографические параметры

В таблице 6 представлены результаты электрокардиографического исследования кроликов.

Таблица 6 – Электрокардиографические показатели кроликов

Группа	До экспозиции	После экспозиции	p (до/после)
<b>RR, мс</b>			
Контроль	260,0 (240,0; 270,0)	250,0 (240,0; 270,0)	0,500
Ципрофлоксацин	220,0 (200,0; 240,0)	240,0 (220,0; 240,0)	0,500
Левофлоксацин	240,0 (220,0; 260,0)	275,0 (240,0; 290,0)	0,352
p(К/Ц/Л)	0,240	0,231	
p(К/Ц)	0,181	0,073	
p(К/Л)	0,294	0,366	
<b>ЧСС, уд/мин</b>			
Контроль	230,0 (222,0; 250,0)	240,0 (222,0; 250,0)	0,500
Ципрофлоксацин	272,0 (250,0; 300,0)	250,0 (250,0; 272,0)	0,500

Продолжение таблицы 6

Группа	До экспозиции	После экспозиции	p (до/после)
<b>ЧСС, уд/мин</b>			
Левифлоксацин	266,0 (230,0; 272,0)	230,0 (218,0; 286,0)	0,600
p(К/Ц/Л)	0,252	0,245	
p(К/Ц)	0,181	0,073	
p(К/Л)	0,234	0,073	
<b>PQ, мс</b>			
Контроль	72,5 (60,0; 75,0)	65,0 (40,0; 75,0)	0,345
Ципрофлоксацин	70,0 (65,0; 90,0)	70,0 (50,0; 80,0)	0,499
Левифлоксацин	70,0 (60,0; 70,0)	60,0 (50,0; 75,0)	0,554
p(К/Ц/Л)	0,229	0,856	
p(К/Ц)	0,628	0,628	
p(К/Л)	0,295	0,945	
<b>P, мс</b>			
Контроль	60,0 (50,0; 60,0)	47,5 (35,0; 60,0)	0,177
Ципрофлоксацин	55,0 (50,0; 70,0)	40,0 (35,0; 50,0)	0,027*
Левифлоксацин	50,0 (40,0; 50,0)	40,0 (30,0; 65,0)	1,000
p(К/Ц/Л)	0,081	0,826	
p(К/Ц)	1,000	0,534	
p(К/Л)	0,073	0,836	
<b>QRS, мс</b>			
Контроль	40,0 (40,0; 45,0)	40,0 (30,0; 50,0)	0,893
Ципрофлоксацин	40,0 (30,0; 40,0)	35,0 (35,0; 40,0)	1,000
Левифлоксацин	35,0 (35,0; 40,0)	35,0 (30,0; 40,0)	0,352
p(К/Ц/Л)	0,587	0,554	
p(К/Ц)	0,445	0,836	
p(К/Л)	0,366	0,445	

Продолжение таблицы 6

Группа	До экспозиции	После экспозиции	р (до/после)
<b>QT, мс</b>			
Контроль	152,5 (135,0; 180,0)	140,0 (125,0; 145,0)	0,463
Ципрофлоксацин	150,0 (120,0; 160,0)	150,0 (140,0; 150,0)	0,463
Левифлоксацин	140,0 (130,0; 160,0)	155,0 (120,0; 165,0)	0,463
р(К/Ц/Л)	0,732	0,162	
р(К/Ц)	0,628	0,101	
р(К/Л)	0,534	0,137	
<b>QTс по формуле Базетта, мс</b>			
Контроль	305,5 (246,5; 353,0)	271,7 (255,2; 285,8)	0,249
Ципрофлоксацин	298,5 (268,3; 335,4)	306,2 (285,8; 319,8)	0,398
Левифлоксацин	285,8 (274,7; 313,8)	305,1 (282,8; 306,4)	0,735
р(К/Ц/Л)	0,811	0,052	
р(К/Ц)	0,836	0,022*	
р(К/Л)	0,628	0,073	
<b>QTс по формуле Фредерика, мс</b>			
Контроль	242,3 (201,7; 282,0)	219,1 (201,1; 225,3)	0,683
Ципрофлоксацин	231,9 (205,2; 257,5)	241,4 (225,3; 248,5)	1,000
Левифлоксацин	229,3 (214,1; 250,7)	241,4 (212,5; 249,3)	1,000
р(К/Ц/Л)	0,772	0,074	
р(К/Ц)	0,836	0,022*	
р(К/Л)	0,628	0,101	

Примечания: р(К/Ц/Л) – сравнение трёх групп с помощью критерия Краскела-Уоллиса, р(К/Ц) и р(К/Л) – сравнение контрольной группы с группой ципрофлоксацина и левифлоксацина соответственно с помощью критерия Манна-Уитни, р(до/после) – сравнение двух последовательных измерений с помощью критерия Вилкоксона, \*значимые различия при  $p < 0,050$

Отмечается пролонгация интервала QTc у кроликов, получавших ципрофлоксацин (на 33,4 мс при использовании формулы Базетта и на 22,3 мс при использовании формулы Фредерика). В этой же группе в ходе эксперимента произошло укорочение длительности зубца P. Имелась тенденция к удлинению интервала QTc у животных, получавших левофлоксацин, не достигшая статистической значимости.

Корреляционный анализ не выявил ассоциации значений параметров ЭКГ с сывороточным уровнем магния ( $p > 0,050$  во всех случаях).

#### **4.4. Гистологическое и морфометрическое исследование аорты**

При гистологическом исследовании не было выявлено достоверных различий между образцами аорты животных контрольной группы и групп, получавших оба фторхинолона. Атеросклеротические бляшки обнаружены у 3 из 6 контрольных животных, 3 из 7 получавших ципрофлоксацин и 2 из 7 получавших левофлоксацин ( $\chi^2 = 0,655$ , 2 с.с.,  $p = 0,721$ ).

Фокусы умеренной фрагментации (1 балл) были выявлены в 1 из 6 образцов контрольной группы, 1 из 7 образцов группы ципрофлоксацина и 3 из 7 образцах группы левофлоксацина. Относительно более высокая частота фрагментации в третьей группе не подтвердилась при статистическом анализе ( $\chi^2 = 1,841$ , 2 с.с.,  $p = 0,398$ ).

При количественной морфометрии (таблица 7) отмечено статистически значимое увеличение количества мембран в промежуточной оболочке аорты у кроликов, получавших ципрофлоксацин, другие исследованные параметры не различались.

Таблица 7 – Морфометрическое исследование аорты

Параметр	Контроль	Ципрофлоксацин	Левифлоксацин	р (КЦЛ)	р (КЦ)	р (КЛ)
Толщина meida, мкм	329,7 ± 106,0	403,5 ± 96,1	323,7 ± 87,9	0,260	0,305	0,991
Количество мембран	26,8 ± 4,1	35,0 ± 5,9	29,0 ± 6,0	0,038*	0,029*	0,699
Доля эластина, %	62,9 ± 9,3	55,6 ± 13,5	58,9 ± 7,2	0,474	0,367	0,712
Средняя толщина мембраны, мкм	7,4 ± 1,5	6,3 ± 1,6	6,5 ± 1,1	0,345	0,282	0,411

Примечание: р(КЦЛ) – сравнение трёх групп с помощью ANOVA, р(КЦ) и р(КЛ) – сравнение группы ципрофлоксацина и левофлоксацина соответственно с контролем с помощью критерия Даннета, \*значимые различия при  $p < 0,050$

#### 4.5 Механическое испытание аорты

На рисунке 19 продемонстрированы примеры деформационных кривых образцов аорты.

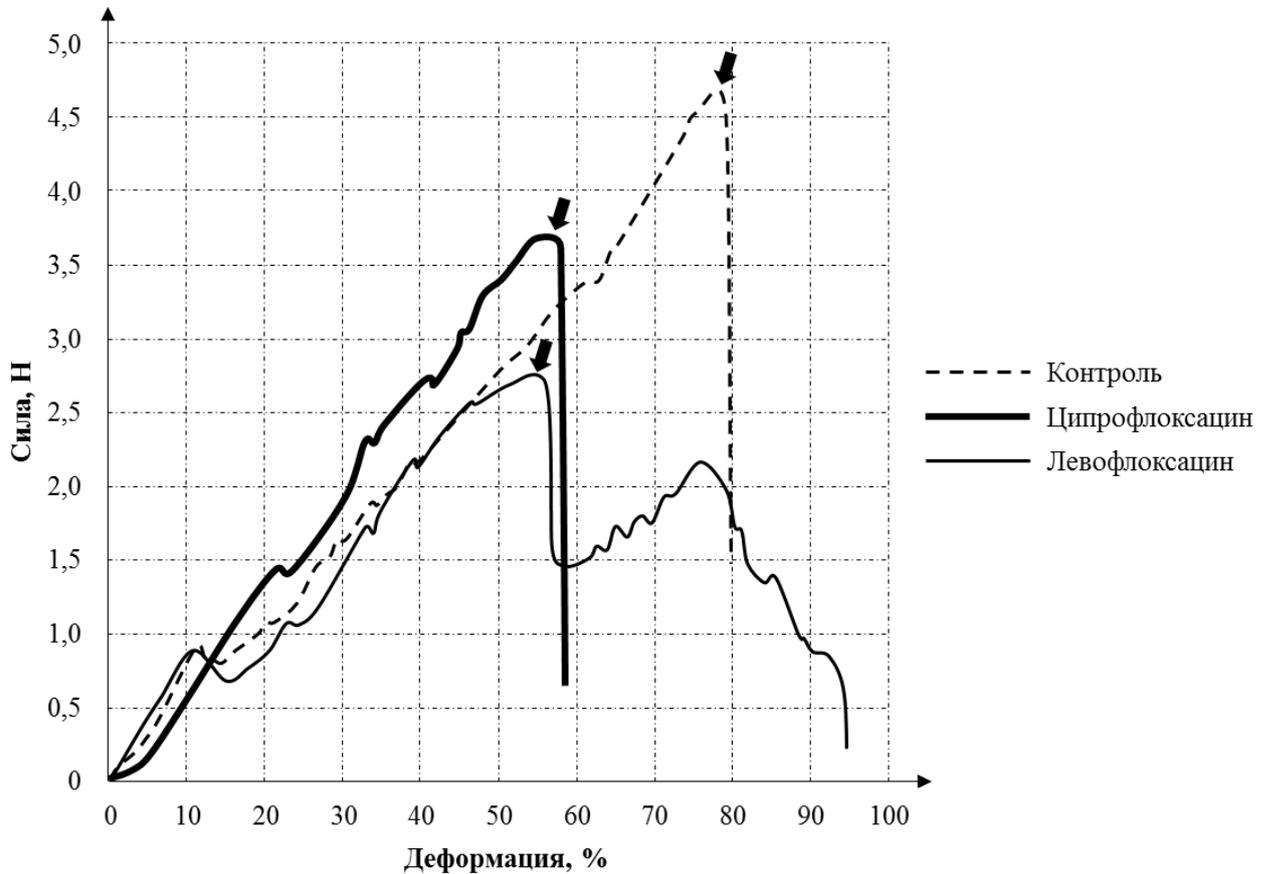


Рисунок 19 – Примеры кривых «деформация – сила» для механического испытания образцов грудной аорты

Примечание: стрелкой отмечены точки полного разрушения образцов.

Графики механического испытания аорты всех 6 животных контрольной группы имели типичный вид, говорящий об упругом характере деформации: сила практически линейно увеличивалась вплоть до точки полного разрушения образца, а далее резко снижалась. В группе, получавшей ципрофлоксацин, один образец из 7 демонстрировал неупругое поведение ( $p = 1,000$  при сравнении с контролем). 5 из 7 графиков деформации аорты животных, получавших левофлоксацин, характеризовались нелинейным ростом силы и её постепенным снижением после достижения предела прочности ( $p = 0,021$  при сравнении с контролем, двусторонний точный критерий Фишера), см. рисунок 20.

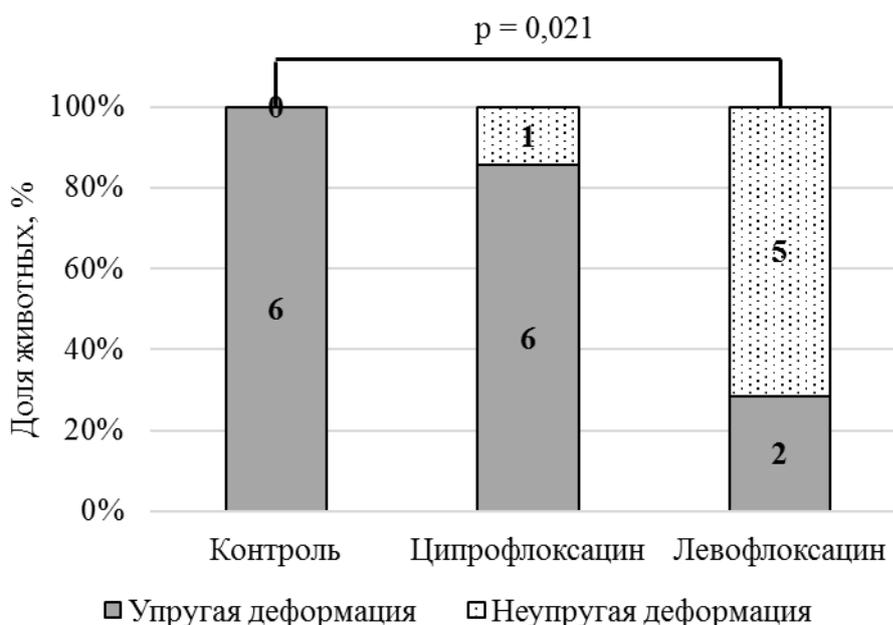


Рисунок 20 – Типы деформационного поведения образцов аорты кроликов

В таблице 8 приведены значения параметров прочности образцов аорты ЖИВОТНЫХ.

Таблица 8 – Параметры прочности грудной аорты кроликов

Параметр	Контроль	Ципрофлоксацин	Левифлоксацин	p (КЦЛ)	p (КЦ)	p (КЛ)
$F_{\max}$ , Н	$5,4 \pm 3,1$	$3,9 \pm 1,3$	$2,8 \pm 1,3$	0,093	0,309	0,057
$\Delta l_{\max}$ , %	$65,0 \pm 13,4$	$65,6 \pm 23,2$	$46,0 \pm 13,8$	0,093	0,996	0,121
E, МПа	$14,9 \pm 13,7$	$9,6 \pm 3,6$	$10,2 \pm 6,3$	0,501	0,445	0,521
A, мДж	$46,6 \pm 17,4$	$39,6 \pm 15,6$	$21,1 \pm 10,2$	0,015*	0,597	0,011*

Примечание: p(КЦЛ) – сравнение трёх групп с помощью ANOVA, p(КЦ) и p(КЛ) – сравнение группы ципрофлоксацина и левофлоксацина соответственно с контролем с помощью критерия Даннета, \*значимые различия при  $p < 0,050$

Ципрофлоксацин не изменял показатели прочности нисходящей части грудного отдела аорты лабораторных кроликов.

Использование левофлоксацина сопровождалось статистически значимым снижением работы разрушения образцов более, чем в 2 раза ( $p = 0,011$ , критерий Даннета). Наблюдалась тенденция к снижению предела прочности аорты в этой же группе, не достигшая статистической значимости ( $p = 0,057$ ). Примечательно, что в этой группе аорта демонстрировала неупругое поведение. Максимальная деформация и модуль упругости не изменялись по сравнению с контрольной группой.

В таблице 9 приведены корреляции параметров прочности грудной аорты кроликов с сывороточным содержанием магния.

Таблица 9 – Корреляция сывороточного уровня магния с параметрами прочности аорты кроликов

<b>Параметр прочности аорты</b>	<b>Все животные</b>	<b>Контроль</b>	<b>Ципрофлоксацин</b>	<b>Левофлоксацин</b>
$F_{\max}$ , Н	$R = 0,637$ $p = 0,006^*$	$R = 0,985$ $p = 0,015^*$	$R = 0,470$ $p = 0,347$	$R = -0,309$ $p = 0,499$
$\Delta l_{\max}$ , %	$R = 0,134$ $p = 0,607$	$R = -0,136$ $p = 0,864$	$R = 0,428$ $p = 0,397$	$R = -0,109$ $p = 0,816$
$E$ , МПа	$R = 0,603$ $p = 0,010^*$	$R = 0,988$ $p = 0,012^*$	$R = 0,301$ $p = 0,562$	$R = -0,343$ $p = 0,451$
$A$ , мДж	$R = 0,562$ $p = 0,019^*$	$R = 0,940$ $p = 0,060$	$R = 0,926$ $p = 0,008^*$	$R = -0,285$ $p = 0,543$

Примечание: \*значимые корреляции при  $p < 0,050$

Найдены корреляции высокой силы уровня магния сыворотки с пределом прочности и модулем упругости у контрольных животных, имелась также не достигшая статистической значимости ассоциация концентрации  $Mg^{2+}$  с работой

разрушения образца в этой же группе. У животных, получавших ципрофлоксацин, уровень магния коррелировал только с работой разрушения аорты, а при использовании левофлоксацина зависимости параметров прочности от сывороточного  $Mg^{2+}$  не обнаруживались.

На рисунках 21 – 24 показаны зависимости параметров прочности аорты от сывороточного магния.

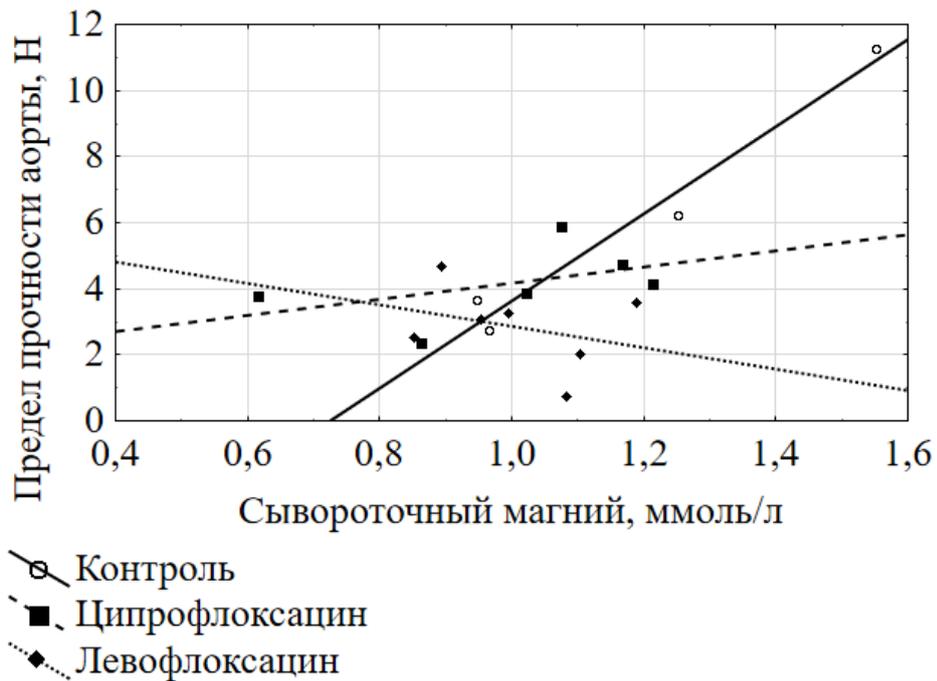


Рисунок 21 – Зависимость предела прочности аорты от сывороточного магния

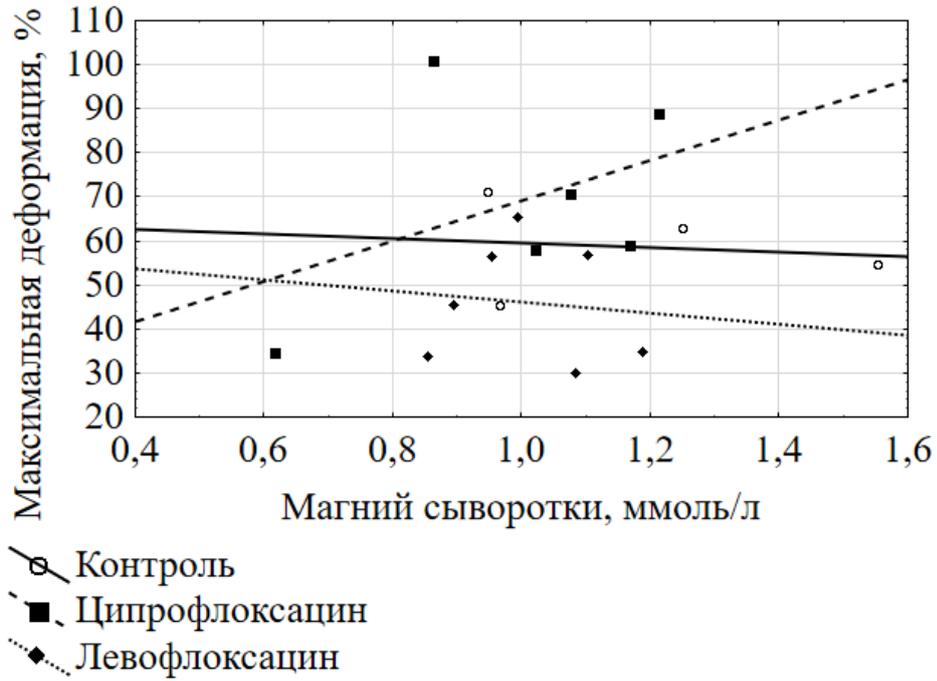


Рисунок 22 – Зависимость максимальной деформации аорты от сывороточного магния

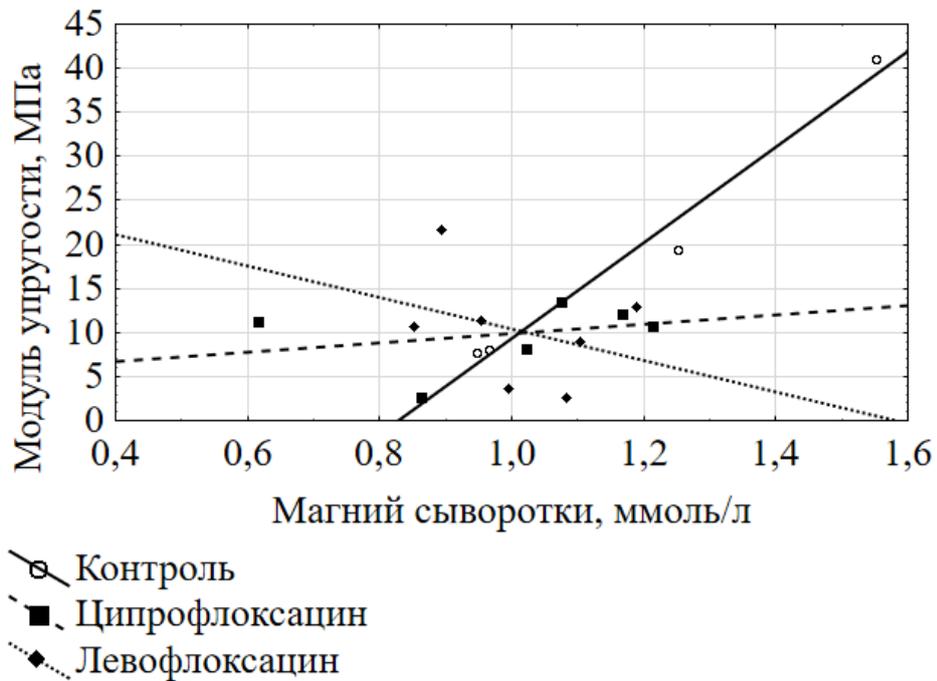


Рисунок 23 – Зависимость модуля упругости аорты от сывороточного магния

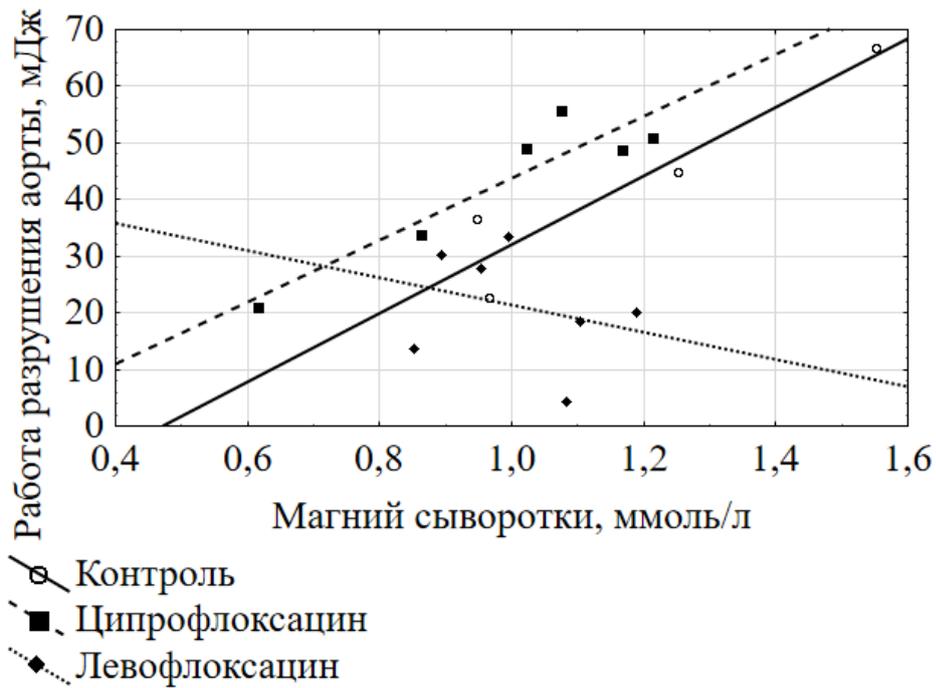


Рисунок 24 – Зависимость работы разрушения аорты от сывороточного магния

Для оценки различий взаимосвязи сывороточного уровня магния и прочности аорты был применён ковариационный анализ.

Предел прочности зависел как от используемого фторхинолона ( $p = 0,013$ ), так и от сывороточного уровня магния ( $p = 0,035$ ), а также взаимодействия обоих факторов между собой ( $p = 0,006$ ). Построенная линейная модель объясняла более 80% экспериментальных данных ( $R^2 = 0,823$ ,  $p < 0,001$ ).

Модель, описывающая зависимость максимальной деформации аорты от уровня магния и используемого препарата, практически не объясняла наблюдаемые данные и была незначима ( $R^2 = 0,371$ ,  $p = 0,333$ ).

Модуль упругости аорты детерминировался только группой ( $p = 0,011$ ) и не зависел от концентрации магния ( $p = 0,099$ ), однако оба фактора взаимодействовали ( $p = 0,006$ ). Модель объясняла более 70% данных ( $R^2 = 0,770$ ,  $p = 0,003$ ).

Работа разрыва аорты детерминировалась в большей степени сывороточным содержанием магния ( $p = 0,036$ ), чем применением фторхинолонов ( $p = 0,165$ ),

предикторы статистически значимо не взаимодействовали ( $p = 0,071$ ). Модель хорошо объясняла наблюдаемые данные ( $R^2 = 0,818$ ,  $p < 0,001$ ).

Были рассчитаны средний предел прочности, приходящийся на одну мембрану, а также средняя работа разрушения одной мембраны (рисунки 24, 25).

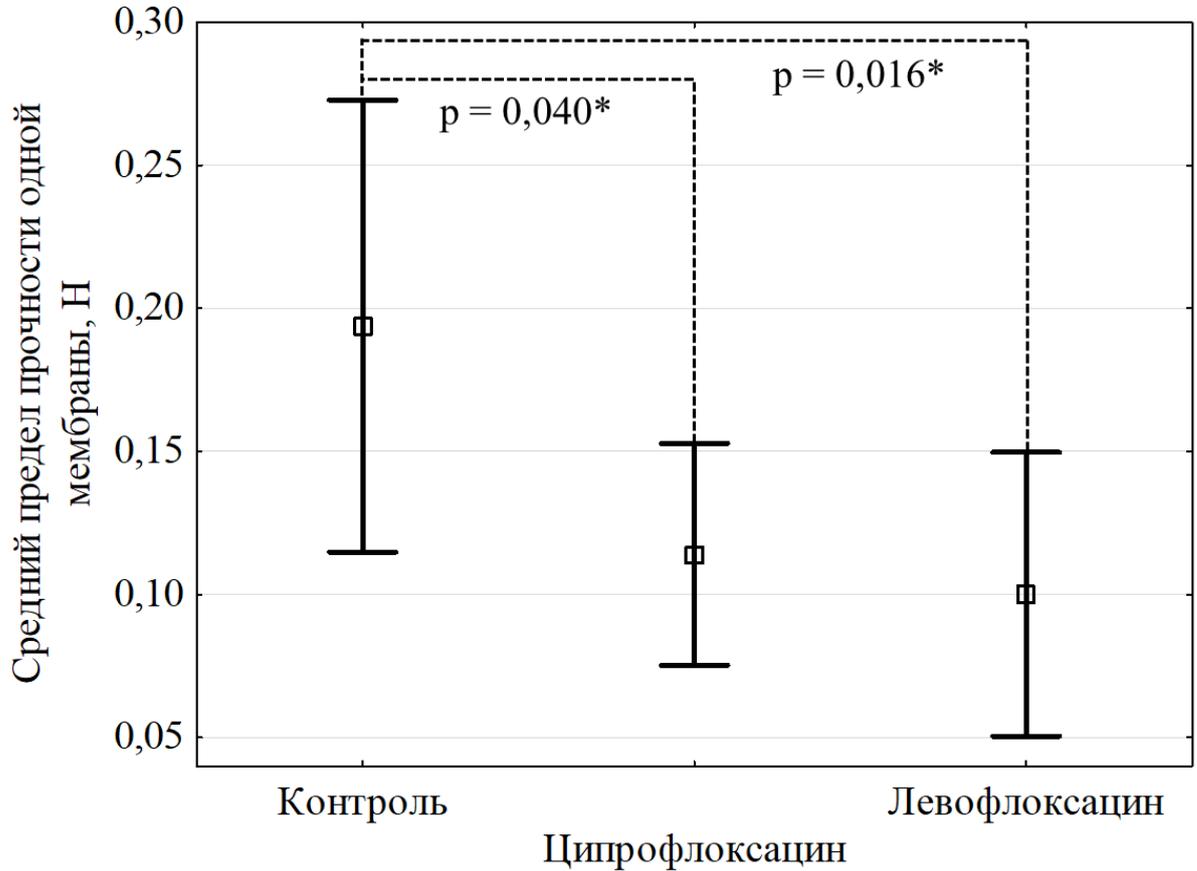


Рисунок 25 – Средний предел прочности одной мембраны

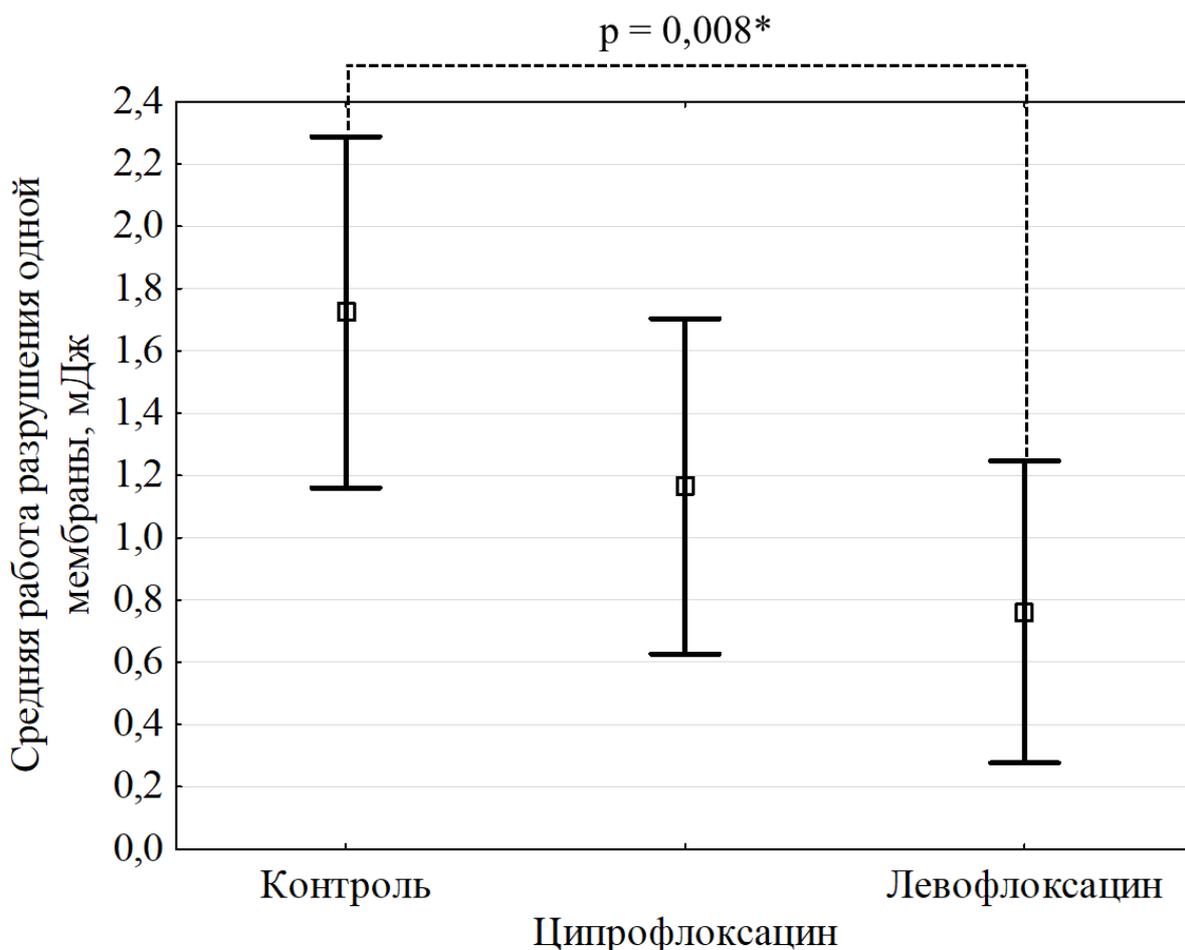


Рисунок 26 – Средняя работа разрушения одной мембраны

Отмечено снижение среднего предела прочности, приходящегося на одну мембрану, в группе ципрофлоксацина на 41,2%, в группе левофлоксацина на 48,4% по сравнению с контролем (ANOVA:  $p = 0,020$ ;  $p = 0,040$  и  $0,016$  для ципрофлоксацина и левофлоксацина соответственно, критерий Даннета). Средняя работа разрушения одной мембраны также различалась между тремя группами (ANOVA:  $p = 0,015$ ), значимое снижение на 55,8% по сравнению с контролем было достигнуто в группе левофлоксацина ( $p = 0,008$ , критерий Даннета).

Таким образом, в эксперименте на лабораторных кроликах ципрофлоксацин в дозе 150 мг/кг/сутки индуцирует кардиотоксический эффект; левофлоксацин в той же дозе вызывает внутриклеточный дефицит магния и повреждает стенку аорты.

## ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ОРОТАТОМ МАГНИЯ НА ТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛЕВОФЛОКСАЦИНА У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Эксперимент, нацеленный на оценку способности препаратов магния предотвращать появление токсических эффектов фторхинолонов, проводился по описанной ранее методике.

### 5.1. Биохимические параметры лабораторных кроликов

В таблице 10 представлены полученные в эксперименте биохимические параметры лабораторных кроликов. Для более детального исследования повреждения аорты под действием левофлоксацина был изучен также уровень TIMP-1.

Таблица 10 – Биохимические параметры лабораторных кроликов

Параметр	Контроль	Левофлоксацин	Левофлоксацин / магний	p (ANOVA)
Альбумин, г/л	29,8 ± 0,9	30,6 ± 1,7	29,9 ± 1,9	0,600
АЛТ, ЕД/л	17,5 ± 5,5	23,5 ± 13,0	19,2 ± 6,5	0,446
Креатинин, мкмоль/л	112,3 ± 17,0	111,7 ± 9,3	110,5 ± 6,8	0,958
КФК-МВ, ЕД/л	215,4 ± 156,2	234,3 ± 168,6	348,6 ± 339,7	0,509
Магний, ммоль/л	0,95 ± 0,10	0,93 ± 0,11	0,94 ± 0,12	0,992

Продолжение таблицы 10

Параметр	Контроль	Левифлоксацин	Левифлоксацин / магний	p (ANOVA)
ММР-9, пг/мл	124,8 ± 30,1	101,8 ± 38,4	94,3 ± 30,8	0,232
ТИМР-1, нг/мл	26,1 ± 9,1	20,7 ± 6,8	24,4 ± 7,2	0,359
ММР-9 / ТИМР-1, 10 <sup>-3</sup>	6,5 ± 5,2	5,3 ± 2,1	4,3 ± 1,2	0,451

Как и в предыдущем эксперименте, применение левифлоксацина не привело к значимому изменению уровней альбумина, АЛТ, креатинина и КФК-МВ, что говорит об отсутствии биохимических признаков повреждения печени, почек и миокарда.

Уровни ММР-9 и ТИМР-1 – маркёры деструкции соединительной ткани. Отношение концентраций ММР-9 / ТИМР-1 является показателем баланса процессов повреждения и репарации: увеличение данного показателя свидетельствует об активации процессов деструкции соединительной ткани и снижении её способностей к защите.

## 5.2. Внутриклеточное содержание магния и кальция

Содержание магния, кальция и соотношение их концентраций в форменных элементах крови, полученное в эксперименте, представлено в таблице 11.

Таблица 11 – Содержание магния и кальция в форменных элементах крови

Параметр	Контроль	Левифлоксацин	Левифлоксацин / Магний	p (ANOVA)
Mg, мг/кг	77,9 ± 6,8	76,6 ± 6,8	74,6 ± 9,8	0,678
Mg, мг/л	79,2 ± 6,9	78,0 ± 6,9	75,9 ± 10,0	0,681
Ca, мг/кг	30,5 ± 8,3	32,6 ± 4,7	31,9 ± 4,1	0,738
Ca, мг/л	31,0 ± 8,4	33,2 ± 4,9	32,5 ± 4,1	0,739
Mg/Ca	2,7 ± 0,6	2,4 ± 0,3	2,4 ± 0,5	0,322

Значимых различий анализируемых параметров не было обнаружено, и для повышения статистической мощности исследования были объединены показатели контрольных кроликов и животных, получавших левифлоксацин, за два проведённых эксперимента. Результаты анализа объединённых групп представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Содержание магния и кальция в форменных элементах крови (объединённые данные)

Параметр	Контроль	Левифлоксацин	Левифлоксацин / Магний	p (К/Л/ ЛМ)	p (К/Л)	p (К/ЛМ)
Mg, мг/кг	79,7 ± 7,8	73,5 ± 7,8	74,6 ± 9,8	0,105	0,077	0,262
Mg, мг/л	81,8 ± 8,0	73,1 ± 10,8	75,9 ± 9,9	0,073	0,044*	0,352
Ca, мг/кг	30,5 ± 7,9	34,9 ± 10,2	31,9 ± 4,1	0,336	0,258	0,894

Продолжение таблицы 12

Параметр	Контроль	Левифлоксацин	Левифлоксацин / Магний	р (К/Л/ ЛМ)	р (К/Л)	р (К/ЛМ)
Са, мг/л	31,1 ± 8,0	35,5 ± 10,3	32,5 ± 4,1	0,335	0,259	0,898
Mg/Ca	2,8 ± 0,8	2,2 ± 0,6	2,4 ± 0,5	0,072	0,048*	0,259

Примечания: р (К/Л/ЛМ) – значимость различий между тремя группами (ANOVA); р (К/Л) – значимость различий между контрольной группой и животными, получавшими левифлоксацин (критерий Даннета); р (К/ЛМ) – значимость различий между контрольной группой и животными, получавшими левифлоксацин и магния оротат (критерий Даннета); \* – значимое различие при  $p < 0,050$

В объединённой группе левифлоксацина внутриклеточная концентрация магния была статистически значимо ниже, чем у контрольных животных, в среднем на 10,6%. Отмечается также значимое снижение магний-кальциевого соотношения. В группе кроликов, получавших левифлоксацин и магния оротат, содержание  $Mg^{2+}$  не изменилось по сравнению с контролем.

### 5.3. Электрокардиографические параметры

В таблице 13 представлены результаты электрокардиографии у лабораторных кроликов.

Таблица 13 – Электрокардиографические параметры кроликов

Группа	ЭКГ до экспозиции	ЭКГ после экспозиции	p**
<b>RR, мс</b>			
Контроль	225,0 (200,0; 270,0)	216,6 (210,0; 233,4)	0,476
Левифлоксацин	210,0 (196,6; 240,0)	225,0 (200,0; 280,0)	0,066
Левифлоксацин / Магний	221,7 (203,4; 286,6)	213,3 (200,0; 233,4)	0,374
p*	0,496	0,871	
<b>ЧСС, уд/мин</b>			
Контроль	266,7 (222,2; 300,0)	277,0 (257,1; 285,7)	0,646
Левифлоксацин	286,0 (250,0; 305,2)	267,0 (214,3; 300,0)	0,139
Левифлоксацин / Магний	270,7 (209,4; 295,0)	281,6 (257,1; 300,0)	0,441
p*	0,496	0,871	
<b>PQ, мс</b>			
Контроль	65,0 (60,0; 70,0)	66,6 (50,0; 66,6)	0,726
Левифлоксацин	55,5 (53,4; 63,4)	63,4 (56,6; 66,6)	0,110
Левифлоксацин / Магний	56,6 (53,4; 66,6)	61,7 (56,6; 66,6)	0,236
p*	0,216	0,689	
<b>P, мс</b>			
Контроль	38,3 (30,0; 46,6)	33,4 (30,0; 40,0)	0,726
Левифлоксацин	30,8 (23,4; 36,6)	31,7 (26,6; 36,6)	0,779
Левифлоксацин / Магний	33,4 (30,0; 40,0)	32,5 (26,6; 40,0)	0,953
p*	0,309	0,675	

Продолжение таблицы 13

Продолжение таблицы 13

Группа	ЭКГ до экспозиции	ЭКГ после экспозиции	p**
<b>QRS, мс</b>			
Контроль	50,0 (46,6; 60,0)	43,4 (43,4; 53,4)	0,343
Левифлоксацин	53,4 (50,0; 55,4)	51,7 (46,6; 56,6)	0,721
Левифлоксацин / Магний	46,7 (40,0; 50,0)	50,0 (46,6; 60,0)	0,093
p*	0,208	0,282	
<b>QT, мс</b>			
Контроль	141,7 (140,0; 146,6)	130,0 (123,4; 143,4)	0,126
Левифлоксацин	143,4 (136,6; 146,6)	135,0 (130,0; 146,6)	0,053
Левифлоксацин / Магний	140,0 (126,6; 146,6)	140,0 (130,0; 150,0)	0,636
p*	0,892	0,432	
<b>QTc по формуле Базетта, мс</b>			
Контроль	297,7 (294,1; 307,9)	274,0 (269,3; 296,8)	0,139
Левифлоксацин	314,3 (280,4; 326,6)	288,0 (277,0; 303,4)	0,007***
Левифлоксацин / Магний	289,0 (277,0; 296,2)	292,2 (268,3; 325,1)	0,678
p*	0,167	0,602	
<b>QTc по формуле Фредерика, мс</b>			
Контроль	232,4 (222,8; 242,3)	214,2 (208,7; 232,9)	0,114
Левифлоксацин	238,3 (225,9; 250,7)	223,7 (221,9; 233,1)	0,009***
Левифлоксацин / Магний	229,7 (215,3; 241,9)	225,9 (205,3; 246,6)	0,678
p*	0,307	0,657	

Примечание: \* – уровень статистической значимости различий между тремя группами (критерий Краскела-Уоллиса), \*\* – уровень статистической значимости

различий параметра до и после эксперимента в одной группе, \*\*\* – значимое при  $p < 0,050$  различие

В группе животных, получавших только левофлоксацин, на протяжении эксперимента наблюдалось статистически значимое укорочение интервала QTc, рассчитанного по формулам Базетта и Фредерика. Наблюдаемое изменение QTc не имеет клинического значения.

#### **5.4. Гистологическое и морфометрическое исследование**

Как и в предыдущем эксперименте, левофлоксацин не вызвал значимых гистопатологических изменений в стенке аорты. У 2 из 10 животных, получавших левофлоксацин, и 3 из 10 получавших левофлоксацин / магний, обнаружались атеросклеротические бляшки различных стадий развития ( $\chi^2 = 3,360$ , 2 с.с.,  $p = 0,187$ ).

При полуколичественной оценке дезорганизации структуры промежуточной оболочки были обнаружены участки умеренной фрагментации эластических волокон у 5 из 10 животных, получавших левофлоксацин, 1 из 10 животных, получавших левофлоксацин / магний, и ни у одного из 10 кроликов контрольной группы ( $\chi^2 = 8,75$ , 2 с.с.,  $p = 0,013$ ). Примеры микрофотографий препаратов аорты контрольного животного и кролика, получавшего только левофлоксацин, представлены на рисунке 27.

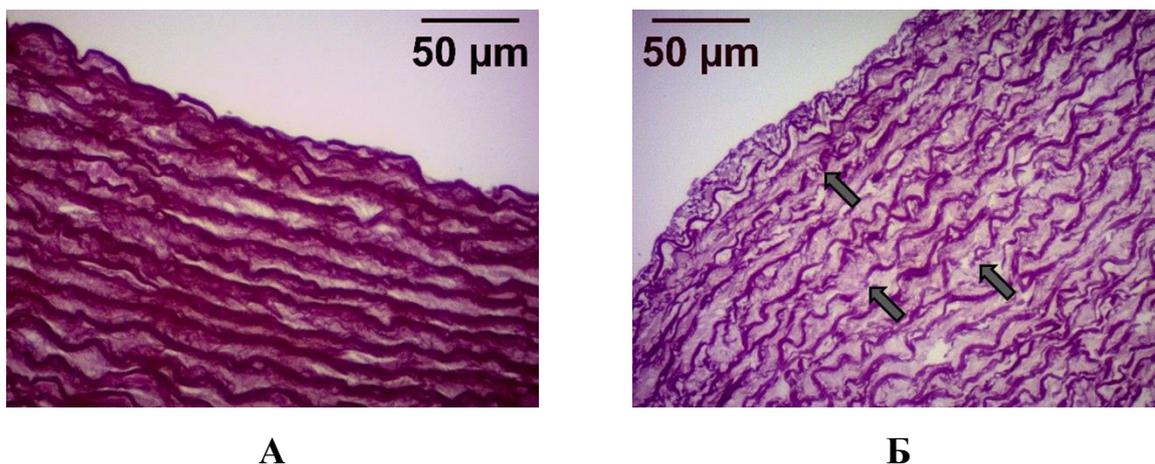


Рисунок 27 – Микрофотографии промежуточной оболочки аорты  
 Примечание: А – средняя оболочка аорты одного из животных контрольной группы; Б – средняя оболочка аорты одного из животных, получавших левофлоксацин, стрелками отмечены участки фрагментации волокон. Препараты окрашены по Вейгерту на эластин, увеличение  $\times 40$ , отрезки соответствуют 50 мкм

В таблице 14 представлены показатели количественного морфометрического исследования *media*.

Таблица 14 – Морфометрические параметры аорты

Параметр	Контроль	Левифлоксацин	Левифлоксацин / магний	р (К/Л/ ЛМ)	р (К/Л)	р (К/ ЛМ)	р (Л/ ЛМ)
Толщина промежуточной оболочки, мкм	338,4 ± 96,0	394,6 ± 19,3	418,4 ± 23,7	0,084	0,264	0,077	0,780
Количество мембран	26,5 ± 8,0	29,6 ± 6,4	30,0 ± 4,3	0,419	0,531	0,449	0,989

Продолжение таблицы 14

Параметр	Контроль	Левифлоксацин	Левифлоксацин / магний	р (К/Л/ЛМ)	р (К/Л)	р (К/ЛМ)	р (Л/ЛМ)
Доля эластических мембран в промежуточной оболочке, %	59,8 ± 11,4	47,5 ± 8,2	55,1 ± 6,3	0,015*	0,012*	0,470	0,155
Средняя толщина эластической мембраны, мкм	7,6 ± 1,1	6,4 ± 0,8	7,7 ± 1,1	0,010*	0,022*	0,997	0,019*

Примечания: р (К/Л/ЛМ) – значимость различий между тремя группами (ANOVA); р (К/Л) – значимость различий между контрольной группой и животными, получавшими левифлоксацин (критерий Тьюки); р (К/ЛМ) – значимость различий между контрольной группой и животными, получавшими левифлоксацин и магния оротат (критерий Тьюки); р (Л/ЛМ) – значимость различий между животными, получавшими левифлоксацин и левифлоксацин с магния оротатом; \* – значимое различие при  $p < 0,050$

Толщина промежуточной оболочки аорты и количество её эластических мембран не различалось между тремя группами. У животных, получавших левифлоксацин, доля эластических элементов в стенке аорты была статистически значимо ниже, чем у контрольных животных, в 1,26 раза и на 12,3 абс. % (ANOVA:  $p = 0,015$ ; сравнение с контролем критерием Тьюки:  $p = 0,022$ ). Применение левифлоксацина приводило также и к снижению средней толщины эластических

мембран (ANOVA:  $p = 0,010$ ) на 1,4 мкм по сравнению с контрольной группой (критерий Тьюки:  $p = 0,022$ ) и на 1,3 мкм по сравнению с животными, получавшими левофлоксацин в сочетании с магния оротатом (критерий Тьюки:  $p = 0,019$ ).

### 5.5. Механическое испытание аорты

При одноосном растяжении упругое поведение демонстрировали 8 из 10 образцов контрольной группы, 8 из 10 группы левофлоксацина / магния и 3 из 10 образцов группы левофлоксацина ( $\chi^2 = 7,18$ , 2 с.с.,  $p = 0,028$ ). В таблице 15 представлены экспериментальные значения параметров прочности грудной аорты исследуемых кроликов.

Таблица 15 – Параметры прочности грудной аорты кроликов

Параметр	Контроль	Левифлоксацин	Левифлоксацин + магний	р (К/Л/ЛМ)	р (К/Л)	р (К/ЛМ)	р (Л/ЛМ)
$F_{\max}$ , Н	6,8 ± 2,6	4,8 ± 1,7	7,8 ± 3,2	0,047*	0,213	0,679	0,041*
$\Delta l_{\max}$ , %	80,4 ± 20,9	72,6 ± 14,7	79,5 ± 17,5	0,570	0,598	0,993	0,663
Е, МПа	17,1 ± 14,2	11,8 ± 7,2	14,1 ± 10,6	0,576	0,547	0,827	0,885
А, мДж	74,4 ± 33,6	52,2 ± 23,6	76,2 ± 16,0	0,082	0,146	0,985	0,107

Примечания: р (К/Л/ЛМ) – значимость различий между тремя группами (ANOVA); р (К/Л) – значимость различий между контрольной группой и животными, получавшими левофлоксацин (критерий Тьюки); р (К/ЛМ) – значимость различий между контрольной группой и животными, получавшими левофлоксацин и магния

оротат (критерий Тьюки);  $p$  (Л/ЛМ) – значимость различий между животными, получавшими левофлоксацин и левофлоксацин с магния оротатом; \* – значимое различие при  $p < 0,050$

Применение магния оротата у кроликов, получающих левофлоксацин, статистически значимо повышало предел прочности грудной аорты по сравнению с животными, получающими только фторхинолон, в среднем на 3 Н (в 1,63 раза). Наблюдались схожие изменения работы разрушения образцов, однако их статистическая значимость не достигла критического уровня.

Работа разрушения аорты тесно коррелировала с количеством эластических мембран у контрольных животных ( $R = 0,89$ ,  $p < 0,001$ ), аналогичной зависимости в других группах не было обнаружено. С помощью ковариационного анализа было проанализировано различие влияния количества мембран на работу разрушения образцов в трёх группах. Построенная модель (рисунок 28), включающая количественный (число мембран) и качественный (группа) предикторы, а также их взаимодействие между собой, была статистически значима и объясняла более половины наблюдаемых данных ( $R^2 = 0,555$ ,  $p = 0,001$ ). Взаимодействие двух предикторов между собой было статистически значимо ( $p = 0,015$ ), что подтверждает различный характер зависимостей исследуемых параметров в трёх группах.

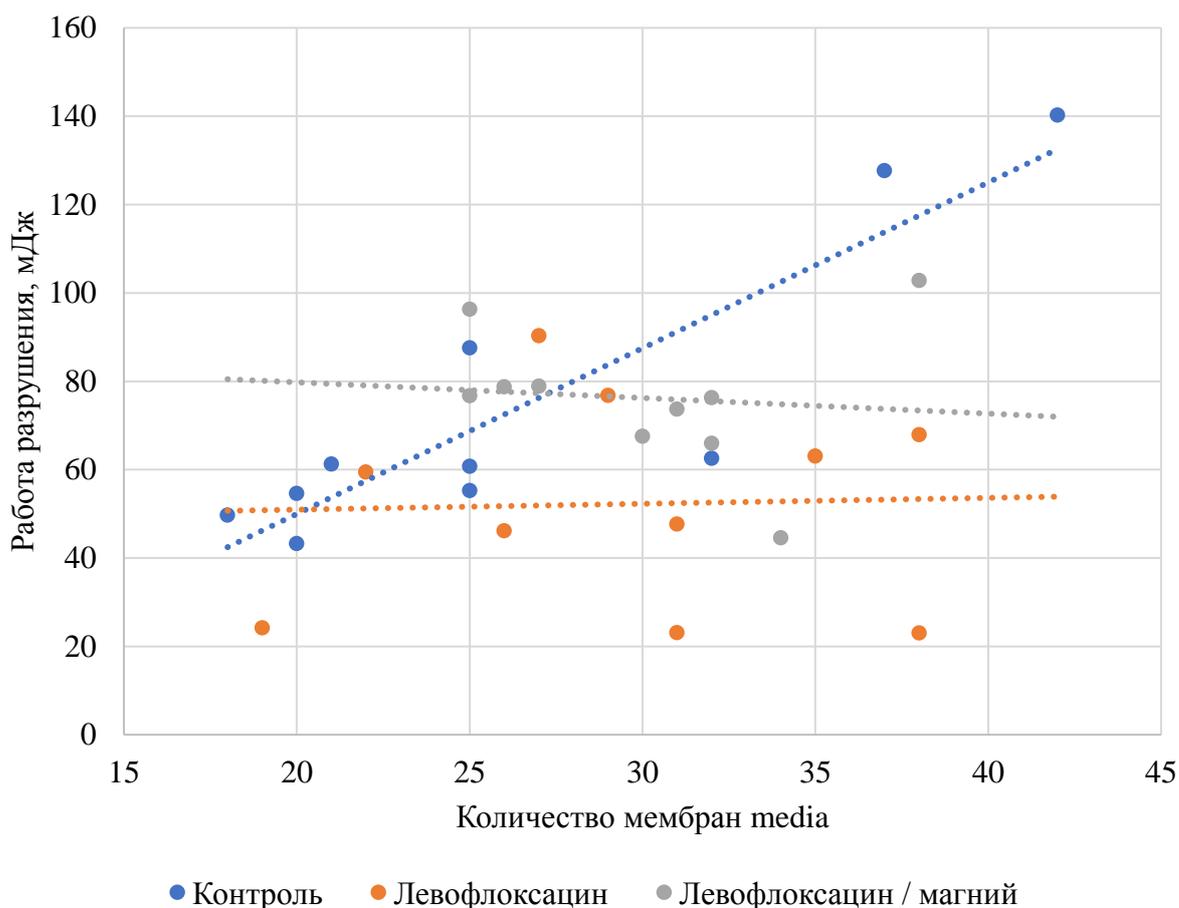


Рисунок 28 – Модель зависимости работы разрушения аорты от количества эластических мембран промежуточной оболочки

Примечания: линии демонстрируют тренды зависимостей

Различие свойств эластических элементов аорты кроликов трёх исследованных групп подтверждается также расчётом средней работы разрушения одной мембраны, которая составила  $2,75 \pm 0,56$  мДж в контрольной группе,  $2,60 \pm 0,69$  мДж у животных, получавших левофлоксацин/магния оротат, и  $1,82 \pm 0,87$  мДж у кроликов, получавших только левофлоксацин (ANOVA:  $p = 0,017$ ; сравнение групп контроля и левофлоксацина критерием Тьюки:  $p = 0,020$ ; сравнение групп левофлоксацина и левофлоксацина/магния оротата критерием Тьюки:  $p = 0,057$ ).

Таким образом, в эксперименте на лабораторных кроликах показана способность оротата магния предотвращать повреждение аорты, возникающее под действием левофлоксацина.

## ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### 6.1. Комплексообразование фторхинолонов с магнием

На первом этапе проведённого исследования было показано, что комплексообразование левофлоксацина и моксифлоксацина с магнием не происходит в кислой среде, но начинается уже при слабощелочном физиологическом pH 7,4 и существенно усиливается при повышении pH. Результат хорошо согласуется с данными V. Uivarosi [242], M. Zupančič и соавт. [250], A. Serafin и соавт. [219], показавших, что магниевые комплексы формируются при pH, превышающем изоэлектрическую точку фторхинолонов, находящуюся в нейтральной области. Данное наблюдение объясняется ионизацией карбоксильной группы и облегчением образования ионной связи с  $Mg^{2+}$ . На рисунке 29 представлены предполагаемые структурные формулы комплексов состава  $[Левифлоксацин-Mg]^+$  (А) и  $[Моксифлоксацин-Mg]^+$  (Б).

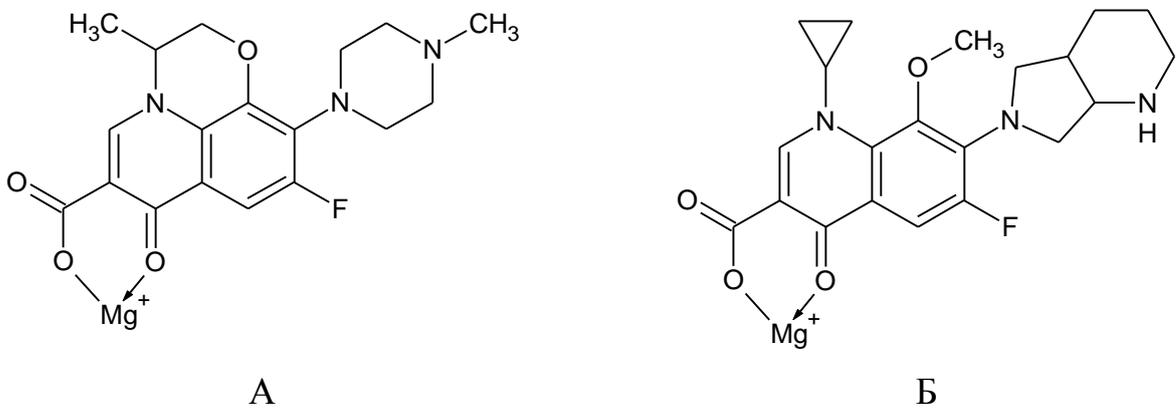


Рисунок 29 – Предполагаемые структуры комплексных соединений левофлоксацина и моксифлоксацина с магнием

Примечания: А – комплекс левофлоксацина, Б – комплекс моксифлоксацина

Таким образом, фторхинолоны способны образовывать комплексы с магнием слабощелочной среде при pH, т. е. в условиях внутренней среды организма. Между тем, в биологических жидкостях растворено большое количество лигандов магния:

карбоновые кислоты, аминокислоты, нуклеотиды и др., в связи с чем большое значение имеет не только факт образования фторхинолоновых комплексов, но и их сравнительная прочность относительно биоорганических комплексных соединений. Для сравнительной оценки комплексообразующей активности фторхинолонов была разработана авторская методика, основанная на гетерогенно-лигандообменной реакции.

Была изучена комплексообразующая активность двух фторхинолонов (левофлоксацина, моксифлоксацина), двух биоорганических веществ (цитрата, глицина) и стандартного соединения (ЭДТА). О принципиальной возможности применения разработанной методики говорит корреляция между полученными значениями относительной активности биоорганических лигандов и теоретически рассчитанными константами реакций лигандообменного равновесия их магниевых комплексов с ЭДТА.

Было показано, что активность левофлоксацина и моксифлоксацина в области соотношений концентраций фторхинолон : магний, формирующихся в тканях, сопоставима со свойствами ЭДТА, что говорит о высокой прочности магниевых комплексов фторхинолонов. Цитрат и глицин демонстрировали существенно меньшую прочность магниевых комплексов, что говорит о возможности конкуренции между фторхинолонами и биоорганическими лигандами за ионы  $Mg^{2+}$ , снижающей доступность магния для всех клеточных процессов. Формально данный процесс выражается уравнением реакции (12):



где Lig – биоорганический лиганд (карбоновая кислота, остаток аминокислоты и др.), Fq – фторхинолон. Константа равновесия реакции  $K_p$  (12) рассчитывается по формуле (13):

$$K_p = \frac{[MgFq]^+[Lig^-]}{[MgLig]^+[Fq^-]} = \frac{K_n([MgLig]^+)}{K_n([MgFq]^+)}, \quad (13)$$

где  $K_p$  – константа реакции лигандообменного равновесия биоорганического комплекса магния и фторхинолона,  $K_n$  – константы нестойкости соответствующих комплексов. Значение константы равновесия имеет прямую ассоциацию с

полученным в эксперименте отношением относительной комплексообразующей активности фторхинолона и лиганда по отношению к магнию. Чем выше активность фторхинолона в сравнении с анализируемым соединением, тем сильнее равновесие реакции (12) сдвигается вправо.

Исследованию взаимосвязи комплексообразующей активности фторхинолонов с их токсичностью посвящены работы С. Förster и соавт. [134], М. Shakibaei и соавт. [243]. Флуориметрически определенное сродство фторхинолонов к магнию ассоциировалось с их повреждающей способностью по отношению к зачаткам конечностей мышей, которая уменьшалась в ряду: спарфлоксацин = темафлоксацин = ципрофлоксацин > флероксацин = ломефлоксацин = офлоксацин > пефлоксацин [134]. М. Shakibaei и соавт. продемонстрировали, что наиболее сильное повреждающее действие по отношению к зачатку мышечной конечности проявляет грепафлоксацин, наиболее интенсивно взаимодействующий с магнием по данным флуориметрического анализа [243].

В ходе настоящего исследования также было показано, что с увеличением концентрации комплексообразующая активность моксифлоксацина нарастает быстрее, чем у левофлоксацина. Возможно, в области низких концентраций моксифлоксацин способен сильнее нарушать обмен магния. Косвенно данное предположение подтверждают работы других авторов. В исследовании Т. Naguki с соавт. [122] анализировалась токсичность левофлоксацина, моксифлоксацина и цефуроксима относительно культуры клеток эпителия роговицы. Концентрация, при которых наблюдалось ингибирующее действие на рост 50% клеток ( $C_{50}$ ), была ниже у моксифлоксацина (487 мкг/мл), чем у левофлоксацина (578 мкг/мл).

Таким образом, имеющиеся в литературе и полученные в настоящей работе данные свидетельствуют о взаимосвязи комплексообразующих свойств фторхинолонов по отношению к магнию и их токсичности.

## 6.2. Особенности модели токсического действия фторхинолонов в эксперименте на лабораторных кроликах

На втором этапе исследования была создана модель исследования токсического действия цiproфлоксацина и левофлоксацина на лабораторных кроликах. Оба препарата вводились кроликам в дозах 150 мг/кг/сутки на протяжении 14 дней перорально. Состояние аорты оценивалось с помощью биохимических, гистоморфометрических, механических методов. Функция проводящей системы сердца и цитоллиз кардиомиоцитов анализировались электрокардиографически и биохимически. Оценивалось вне- и внутриклеточное содержание магния.

Сывороточные уровни альбумина и АЛТ рассматривались как маркёры гепатотоксичности. В проведённом на кроликах эксперименте второго этапа исследования не было обнаружено значимых изменений данных параметров, что говорит об отсутствии повреждения печени при использовании цiproфлоксацина и левофлоксацина. Лекарственно-индуцированное поражение печени рассматривается как класс-специфический эффект фторхинолонов [2]. Фабсолютная вероятность развития гепатотоксичности у отдельно взятого пациента очень низкая, частота поражения печени не превышает 0,007% назначений [38], что объясняет отсутствие биохимических признаков повреждения печени в малой группе лабораторных животных в настоящей работе.

В эксперименте второго этапа уровень креатинина в сыворотке кроликов под действием цiproфлоксацина и левофлоксацина также не изменился, что говорит об отсутствии нефротоксического действия. В основе возможного повреждения почек при терапии фторхинолонами лежат иммуноопосредованные реакции и гранулематозный интерстициальный нефрит [39]. Нефротоксичность цiproфлоксацина связывается с развитием кристаллической нефропатией и повреждением канальцев [36, 39]. Между тем, риски нефротоксического действия фторхинолонов сравнительно невелики. Коэффициент ROR нефротоксичности фторхинолонов (reporting odds ratio – показатель статистической связи события с

приёмом лекарственного средства) составляет 1,45 (95% доверительный интервал: 1,33 – 1,59), что ниже, чем у многих других нефротоксических средств, например, ROR нефротоксичности аминогликозидов – 9,13 (95% доверительный интервал: 7,91 – 10,55) [234]. В работе Inage F. и др. [166] вводимый кроликам левофлоксацин 120 мг/кг/сут в течение 10 суток также не спровоцировал изменений функции и морфологии почек.

Отсутствие выраженного гепато- и нефротоксического действия ципрофлоксацина и левофлоксацина у кроликов в эксперименте второго этапа позволило использовать разработанную модель для оценки влияния данных препаратов на сердечно-сосудистую систему, т. к. исключало воздействие смещающих факторов в виде печёночной и почечной недостаточности.

Содержание магния в сыворотке и плазме кроликов под действием ципрофлоксацина и левофлоксацина не изменялось. Между тем, применение левофлоксацина в настоящем эксперименте сопровождалось существенным снижением содержания магния в форменных элементах крови. Наблюдение хорошо объясняется особенностью распределения магния в организме. Фторхинолоны не рассматриваются как препараты, снижающие сывороточное содержание магния в монографии «Лекарственно-индуцированные заболевания» под ред. Д.А. Сычёва, О.Д. Остроумовой, А.И. Кочеткова [40]. Между тем, гипомагниемия не отражает в полной мере дефицита магния в организме, т. к. существуют системы, поддерживающие постоянство содержания магния в крови [40, 51, 55]. Основная часть ионов  $Mg^{2+}$  депонируется внутриклеточно [40, 51], и клиника дефицита магния обусловлена не гипомагниемией, а низким его тканевым уровнем [81]. Высокие концентрации магния до 2,5 ммоль/л или 60 мг/л обнаруживаются в эритроцитах [40].

В работе E. Lozo и соавт. [231] уровни магния в сыворотке и тканях крыс не изменялись под действием офлоксацина. В большом количестве работ, опубликованных исследовательской группой C. Förster, M. Shakibaei, R. Stahlmann и др. по оценке взаимосвязи дефицита магния и индуцированной офлоксацином хондротоксичности [121, 175, 202] не приведён анализ влияния фторхинолона на

плазменное и тканевое содержание магния у крыс. В работе M. Shakibaei и др. [112] по оценке влияния ципрофлоксацина на ахилловы сухожилия собак также не представлен анализ изменения уровней магния под действием препарата. Тем не менее, во всех работах указывается на способность фторхинолонов снижать количество доступного для тканей магния вследствие образования комплексных соединений. Вероятно, с учётом продемонстрированной на предыдущем этапе высокой комплексообразующей способности левофлоксацина и моксифлоксацина по отношению к магнию, проявления дефицита данного элемента могут формироваться даже в отсутствие снижения его концентраций в крови и тканях, механизм этого явления обсуждался ранее.

Тем не менее, снижение концентрации магния в форменных элементах крови кроликов под действием левофлоксацина свидетельствует о глубине формирующегося дефицита.

Функциональное состояние проводящей системы миокарда кроликов анализировалось при помощи ЭКГ. В рамках эксперимента второго этапа было показано, что ципрофлоксацин удлинял интервал QTc у лабораторных кроликов и укорачивал зубец P. Левофлоксацин не вызвал значимого изменения интервалов QT и QTc.

Как уже обсуждалось в литературном обзоре, кардиотоксичность левофлоксацина выше, чем у ципрофлоксацина, что не соответствует полученному в проведённой работе результату. Между тем, в отдельных исследованиях было показано, что левофлоксацин обладает меньшей кардиотоксичностью в сравнении с ципрофлоксацином [179]. Абсолютная частота развития лекарственно-индуцированного синдрома длинного QT при использовании левофлоксацина низка и составляет 0,2% [42]. В работе Н.В. Фурмана, С.С. Шматовой удлинение QT при приёме левофлоксацина оценивается как маловероятное: изменение интервала не обнаруживается у 40-49% [89]. Известны также и видовые различия чувствительности проводящей системы человека и кролика, например, кролики значительно более чувствительны к бета-адреноблокаторам [9]. Учитывая

приведённые данные, полученный результат не может быть безусловно экстраполирован на человека.

Укорочение зубца Р при использовании ципрофлоксацина говорит о повышении возбудимости миокарда предсердий, что не противоречит предполагаемому механизму развития кардиотоксического эффекта фторхинолонов [48]. Изменение внутрипредсердного проведения может являться субстратом для развития суправентрикулярных нарушений ритма. Несмотря на то, что основным проявлением кардиотоксического действия фторхинолонов считается повышение риска развития пируэтной желудочковой тахикардии, описаны случаи синусовой тахикардии [96], синусовой брадикардии [97, 200], пароксизмальной формы фибрилляции предсердий [193]. Возможность развития наджелудочковых нарушений ритма обуславливается неравномерным удлинением реполяризации в различных структурах суправентрикулярной проводящей системы, что показано в обзоре J. Tamargo [232].

Сывороточная активность КФК-МВ рассматривалась как маркёр цитолиза кардиомиоцитов. В рамках обоих экспериментов на кроликах не было обнаружено значимых изменений уровня данного фермента при использовании ципрофлоксацина и левофлоксацина по сравнению с контрольной группой, что говорит об отсутствии признаков цитолиза. Между тем, в ряде работ показано возрастание показателя КФК-МВ. Abdelrady A. M. и соавт. [117] показали повышение активности КФК-МВ при использовании ципрофлоксацина и левофлоксацина соответственно в 4,52 и 2,98 раза у крыс в дозе, эквивалентной использованной в настоящей работе у кроликов (300 мг/кг/сутки, коэффициент межвидового пересчёта для крыс составляет 6,2 [9]).

Активность КФК-МВ в эксперименте 2 этапа у контрольных и получающих ципрофлоксацин животных была выше, чем у интактных кроликов в работах Mirakabadi A. Z. и Sarzaem A. [182], а также Zhao Z. и др. [228] (см. приложение), однако менее, чем в 3 раза, что не является диагностически значимым. Обнаруженное снижение активности фермента у кроликов, получающих левофлоксацин, также не является клинически значимым.

Таким образом, в эксперименте были обнаружены электрокардиографические признаки кардиотоксичности ципрофлоксацина, но не левофлоксацина. Биохимический анализ не выявил цитолиза кардиомиоцитов при использовании обоих фторхинолонов.

Повреждающее действие фторхинолонов на аорту оценивалось путём комплексного анализа, включающего биохимическое, гистоморфометрическое и механическое исследования.

Действие ципрофлоксацина сопровождалось статистически значимым повышением концентрации ММР-9 в сыворотке, что говорит о развитии деструктивных процессов в соединительной ткани. Повышение уровня ММР и снижение активности их тканевых ингибиторов считаются одними из важнейших элементов механизма повреждения фторхинолонами соединительнотканых структур, в т. ч. и аорты [131, 157, 189]. Guzzardi и др. (2019) [157] показали увеличение синтеза различных изоформ ММР в культурах клеток при воздействии ципрофлоксацина. В работе LeMaig и др. (2018) [131] продемонстрировано возрастание экспрессии ММР-9 в стенке аорты у мышей, получавших ципрофлоксацин.

При морфометрическом анализе относительно чаще обнаруживались локусы фрагментации эластических волокон в стенке восходящей аорты кроликов, получавших левофлоксацин, однако статистической значимости различие не достигло, вероятно, из-за малого объёма исследуемых групп. Ципрофлоксацин вызвал увеличение количества мембран в стенке восходящей части аорты, однако, как было показано при механическом испытании, их прочность значительно ниже, чем в контрольной группе. Упругие свойства стенки аорты определяются количеством и организацией коллагеновых и эластических волокон [220]. Наблюдаемые в стенке аорты изменения, заключающиеся во фрагментации мембран и увеличении их количества при снижении прочности, могут рассматриваться как проявления индуцируемого фторхинолонами дефицита магния. Как уже было показано в обзоре литературы (раздел 1.3.4.), дефицит магния ассоциируется с повышением активности LOX и ММР, действие которых

сопровождается одновременно интенсификацией образования поперечных коллагеновых сшивок и фрагментации волокон, что приводит к «грануляризации» соединительной ткани и расслоению её на пластинки (И.Ю. Торшин, О.А. Громова) [79].

В ходе механического испытания образцов грудного отдела аорты на одноосное растяжение было показано, что левофлоксацин вызывал повреждение стенки сосуда, характеризовавшееся неупругой деформацией, связанной с возникновением микроразрывов и неоднородным ответом ткани на растяжение. Основным компонентом механизма возникновения аневризмы и расслоения аорты считается патология промежуточной оболочки сосуда (*media*), в т. ч. разрушение гладких миоцитов и эластических волокон, соединяющих концентрические пластинчатые единицы *media* [139], причём локальное повреждение приводит к ремоделированию стенки всего сосуда [14, 92]. О ремоделировании соединительной ткани стенки аневризмы аорты говорит также полученный в работе А.И. Липовки и соавт. результат: у интактной ткани неповреждённой брюшной аорты предельная деформация в аксиальном и тангенциальном направлении различна, у стенки аневризмы она одинакова [26]. В случае применения ципрофлоксацина наблюдалось увеличение числа мембран, вероятно, за счёт их расслоения. Микроскопические неоднородности в тканях могут вызвать гетерогенную реакцию гладкомышечных клеток в ответ на растяжение, что приводит к нарушению механической прочности стенки сосуда и способствует формированию аневризмы и диссекции [131].

Использование левофлоксацина снижало работу разрушения аорты более, чем в 2 раза, а предел прочности – на 48% от значений у контрольных животных. В работе Vorp D.A. и соавт. (2003) [130] было показано снижение предела прочности стенки аневризмы восходящей аорты на 29% в сравнении с интактными образцами. Левофлоксацин снижает прочность стенки аорты в отсутствие макроскопических повреждений (аневризмы или расслоения). Ципрофлоксацин не изменял параметры прочности аорты.

Как было показано ранее, по данным литературы атеросклероз рассматривается как один из наиболее существенных факторов риска поражения аорты при терапии фторхинолонами. Атеросклеротические бляшки, обладающие структурной неоднородностью, изменяют механические параметры тканей. Наличие в структуре атеромы большого ядра и «мягкой» покрышки снижает предел прочности, а кальцификация повышает жёсткость сосуда и снижает его упругость при деформации [230].

Повышение жёсткости стенки аорты и снижение её эластичности ассоциируется с развитием аневризм [130], а также с возрастанием сердечно-сосудистого риска и ухудшением прогноза [59]. Однако в проведённом эксперименте модуль упругости аорты не изменялся при применении ципрофлоксацина и левофлоксацина. Поведение стенки аорты при одноосной деформации зависит от количества и пространственного расположения фибриллярных компонентов ВКМ [139]. Ранние этапы повреждения соединительной ткани характеризуются выраженным репаративным процессом с компенсаторным увеличением отложения коллагена [139]. Стенка аорты может демонстрировать неодинаковое изменение параметров прочности в разные моменты от начала действия повреждающего фактора, в т. ч. и при использовании фторхинолона, что объясняет несоответствие изменения модуля жёсткости в проведённом эксперименте и работе [130].

Наблюдаемое в эксперименте различие свойств фторхинолонов согласуется с результатами исследований баз данных FAERS [105] и VigiBase [246], где было показано, что развитие ортопатий в большей степени ассоциировано с применением левофлоксацина.

Левофлоксацин в сравнении с ципрофлоксацином индуцировал более глубокое повреждение аорты, выражающееся в более значимом снижении удельного предела прочности эластических мембран и работы их разрушения. Полученный результат соответствует более высокой частоте повреждения аорты при терапии левофлоксацином в реальной практике [99, 246].

Наблюдаемая тесная корреляция между сывороточным уровнем  $Mg^{2+}$  и большинством параметров прочности аорты в контрольной группе хорошо согласуется с известной ролью магния в функционировании соединительной ткани, описанной ранее. Между тем, ковариационный анализ показал, что прочность аорты от сывороточной концентрации магния неодинакова в трёх исследованных группах. Использование обоих фторхинолонов приводило к потере ассоциации прочности аорты с уровнем  $Mg^{2+}$ . Можно предположить, что, за счёт образования прочных комплексных соединений исследованные фторхинолоны способствуют перераспределению магния из тканей в кровь, что проявляется его нормальным уровнем в сыворотке, но способствует развитию клинически значимого тканевого дефицита, проявляющегося, в т. ч. и повреждением соединительнотканых структур [21]. Подтверждением данной гипотезы является зафиксированное снижение содержания магния в форменных элементах крови.

Таким образом, применение ципрофлоксацина у лабораторных кроликов в дозе 150 мг/кг/сутки в течение 14 дней вызывает кардиотоксическое действие, сопровождается повышением сывороточной концентрации MMP-9 и минимальным повреждением аорты. Использование левофлоксацина в той же дозе приводит к развитию внутриклеточного дефицита магния и значительного повреждения аорты, выражающегося изменениями микроскопической структуры её стенки и снижением её механической прочности. Созданная модель может быть использована для исследования действия фторхинолонов на сердечно-сосудистую систему.

### **6.3. Влияние оротата магния на состояние сердечно-сосудистой системы кроликов на фоне применения левофлоксацина**

Для проведения эксперимента была использована разработанная на предыдущем этапе модель. Исследовались свойства левофлоксацина как препарата, по данным литературного обзора и проведённого эксперимента наиболее сильно повреждающего аорту.

Как и в предыдущем эксперименте, левофлоксацин не индуцировал значимого повреждения печени и почек.

Левофлоксацин не вызвал значимых изменений электрокардиографических параметров, что соответствует использованной модели эксперимента. Активность КФК-МВ у животных всех групп была сопоставима с нормальными значениями (см. приложение) и не различалась статистически значимо. Отсутствие выявления кардиотоксичности может объясняться малым размером групп и низкими рисками поражения миокарда у практически здоровых животных. В экспериментах других авторов также не всегда выявлялось кардиотоксическое действие фторхинолонов, например, в работе Adamantidis и др. показано, что левофлоксацин и офлоксацин, в отличие от спарфлоксацина, не удлиняют реполяризацию волокон Пуркинье кроликов [222].

Применение оротата магния вместе с левофлоксацином также не привело к значимым изменениям электрокардиографических параметров и активности КФК-МВ, что не противоречит механизму антиаритмического действия  $Mg^{2+}$  по данным литературного обзора. Как уже обсуждалось ранее, антиаритмические свойства магния обусловлены не влиянием на проводимость тока  $I_{Kr}$  через каналы  $hERG/MiRP1$ , а подавлением ранних постеполаризационных потенциалов, провоцирующих пируэтную тахикардию [198].

Ожидается, сывороточная концентрация магния не различалась между группами, что объясняется уже упомянутыми ранее механизмами. Снижение внутриклеточного содержания магния в форменных элементах крови на фоне применения левофлоксацина было продемонстрировано при объединении данных контрольных и получавших фторхинолон кроликов, исследованных в двух проведённых экспериментах. У животных, получавших левофлоксацин и оротат магния, содержание магния занимало промежуточное положение между контрольной группой и группой левофлоксацина.

Кроме того, анализ объединённых данных показал снижение внутриклеточного соотношения концентраций  $Mg/Ca$  под действием левофлоксацина. Использование оротата магния сохраняло данный показатель

неизменным. Снижение данного показателя рассматривается как фактор кальцификации и фиброзирования стенки аорты. В частности, снижение магний-кальциевого соотношения было зафиксировано в стенке брюшной аорты у пациентов, умерших от острого инфаркта миокарда [174].

В проведенном эксперименте не наблюдалось изменения указанных биохимических показателей. Статистически значимого повышения концентрации MMP-9 при использовании левофлоксацина не наблюдалось и в предыдущем эксперименте. В литературе также не было найдено источников, демонстрирующих изменение уровней MMP и TIMP в сыворотке крови при использовании фторхинолонов. Опубликованные работы демонстрируют нарушение баланса экспрессии MMP-9 и TIMP-1 в клетках и тканях лабораторных животных, но не в крови. Guzzardi с соавт. показали в клеточных культурах увеличение экспрессии различных MMP, снижение синтеза TIMP и повышение значения MMP-9 / TIMP-1, подверженных воздействию ципрофлоксацином [157]. В работе LeMair с соавт. получено увеличение синтеза MMP-9 в стенке аорт лабораторных мышей, получавших ципрофлоксацин [131]. Левофлоксацин повышал экспрессию MMP-3 и MMP-13 в клеточной культуре, полученной из фиброзных колец крыс [169]. Можно предположить, что воздействие левофлоксацина повышает тканевое соотношение MMP / TIMP без его изменения в сыворотке.

Индукцируемые левофлоксацином внутриклеточный дефицит магния и сниженное магний-кальциевое соотношение сопровождалось повреждением стенки аорты. Морфометрическое исследование продемонстрировало формирование фокусов фрагментации волокон, снижение их средней толщины и удельного содержания эластина в промежуточной оболочке сосуда. В статье Pagès и др. (2003) [226] у мышей с дефицитом магния также фиксировались изменения волокнистых элементов стенки аорты и повышенная активность MMP-2, MMP-3 в стенке сосуда. Обнаруженные морфометрические изменения рассматриваются как существенные элементы механизма развития аневризмы и диссекции аорты [139].

Как и в эксперименте предыдущего этапа, применение левофлоксацина приводило к неупругому ответу аорты на растяжение и снижало её механическую прочность, что рассматривается как ключевой фактор формирования аневризмы. Снижалась также и средняя работа разрушения, приходящаяся на одну мембрану сосуда.

Использование оротата магния сохраняло внутриклеточное соотношение Mg/Ca и позволяло предотвратить связанные с дефицитом магния проявления повреждения аорты: микроскопическую структуру, организацию соединительной ткани в стенке сосуда и его механическую прочность. В ходе литературного поиска не было найдено работ, исследующих воздействие препаратов магния на прочность и морфологию аорты, подвергаемой воздействию левофлоксацином. Однако, было показана способность магния защищать соединительнотканые структуры других локализаций. Так, K. Pfister с соавт. показали, что алиментарное восполнение магния и витамина E уменьшает хондротоксичность ципрофлоксацина [129], а M. Egerbacher и др. *in vitro* продемонстрировали способность магния уменьшать повреждение суставных хрящей, подвергаемых воздействию ципрофлоксацином [138].

Полученные в ходе настоящего эксперимента данные демонстрируют способность оротата магния сохранять прочность и морфологическое строение аорты при воздействии левофлоксацина в эксперименте на лабораторных кроликах.

Таким образом, обоснована и продемонстрирована роль комплексообразования фторхинолонов с магнием в развитии нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы при их применении. Показана и патогенетически обоснована способность оротата магния к предотвращению повреждения аорты при терапии левофлоксацином.

## ВЫВОДЫ

1. Левофлоксацин и моксифлоксацин образуют прочные комплексы с магнием при физиологическом рН 7,4; в высокой концентрации 1 ммоль/л комплексообразующая активность фторхинолонов относительно ЭДТА достигает 90% и значительно превышает активность глицина и цитрата. Результат говорит о возможности конкуренции фторхинолонов с клеточными субстратами за ион  $Mg^{2+}$ , приводящей к снижению доступности  $Mg^{2+}$  для клетки и формированию тканевого дефицита магния.

2. Использование левофлоксацина в дозе 150 мг/кг/сутки в течение 14 дней снижает массово-объёмное содержание магния в форменных элементах крови кроликов более чем на 20%.

3. В эксперименте на лабораторных кроликах ципрофлоксацин оказывает кардиотоксический эффект, проявляющийся удлинением интервала QTc более чем на 30 мс и ускорением внутрипредсердного проведения.

4. Формирующийся внутриклеточный дефицит магния сопровождается дезорганизацией соединительной ткани стенки аорты, уменьшением содержания эластина, толщины мембран и предела прочности более чем в 2 раза, работы разрушения более чем в 1,5 раза. Применение ципрофлоксацина более безопасно в отношении повреждения аорты в сравнении с левофлоксацином.

5. Применение магния оротата в терапевтической дозе 140 мг/кг/сутки предотвращает нарушение морфологических и прочностных свойств стенки аорты в условиях действия левофлоксацина.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Разработанная и запатентованная методика оценки комплексообразующих свойств лекарственных препаратов по отношению к ионам магния может быть использована при исследовании механизмов развития токсических эффектов других лекарственных соединений.

2. Применение фторхинолонов не должно рекомендоваться у пациентов с повреждением аорты в анамнезе.

3. Рекомендуются дальнейшее изучение препаратов магния как средств для предотвращения развития нежелательных реакций при терапии фторхинолонами.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

В выполненной диссертационной работе была продемонстрирована способность фторхинолонов образовывать прочные комплексные соединения с ионами  $Mg^{2+}$ , нарушать обмен магния в организме лабораторных животных и вызывать связанное с этим поражение стенки аорты. Дальнейшие исследования могут быть направлены на анализ влияния препаратов магния на антибактериальную эффективность фторхинолонов, а также на оценку частоты выявления аортопатий в реальной клинической практике.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АДФ – аденозиндифосфат  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АТФ – аденозинтрифосфат  
ВКМ – внеклеточный матрикс  
ГДС – грубодисперсная система  
ГТФ – гуанозинтрифосфат  
ГТФаза – гуанозинтрифосфатаза  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
ИФА – иммуноферментный анализ  
 $K_{афф}$  – константа аффинности  
 $K_n$  – константа нестойкости  
КП – коэффициент пересчёта  
 $K_p$  – константа равновесия  
КФК-МВ – креатинфосфокиназа МВ  
МММ – модель «мембрана, магний, митоз»  
НАДН<sub>2</sub> – никотинамидадениндинуклеотид восстановленный  
НАДФН<sub>2</sub> – никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный  
ОА – относительная активность  
РНК – рибонуклеиновая кислота  
тРНК – транспортная рибонуклеиновая кислота  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭДТА – этилендиаминтетраацетат  
ЭДЧ – эквивалентная доза для человека  
ЭКГ – электрокардиография  
А – работа разрушения  
Akt – протеинкиназа В  
ANCOVA – analysis of covariance (ковариационный анализ)  
ANOVA – analysis of variability (дисперсионный анализ)

$C_{50}$  – концентрация, при которой достигается 50%-й эффект

COVID-19 – новая коронавирусная инфекция 2019 г.

$d$  – толщина эластической мембраны

$E$  – модуль упругости

ERK – extracellular-regulated kinase (киназа, регулируемая внеклеточными сигналами)

FAERS – FDA's Adverse Event Reporting System (Система контроля неблагоприятных явлений Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств)

FAK – focal adhesion kinase (киназа фокальных контактов)

FDA – Food and Drug Administration (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств)

$F_{max}$  – предел прочности

Fos – ядерный фактор транскрипции

GAB – GRB-associated binder (GRB-ассоциированный соединитель)

GRB2 – growth factor receptor-bound protein 2 (белок, связанный с рецепторами фактора роста 2 типа)

hERG – human ether-a-go-go-related gene (человеческий ген, связанный с танцем «a-go-go» при эфирной анестезии)

$I_{Ca}$  – кальциевый ток

$I_{Kr}$  – быстрый компонент калиевого тока замедленного выпрямления

IL – interleukin (интерлейкин)

$I_{Na}$  – натриевый ток

IRS – insulin receptor substrate (субстрат инсулинового рецептора)

Jun – ядерный фактор транскрипции

$l$  – толщина стенки аорты

LOX – lysyl oxidase (лизилоксидаза)

MAPK – mitogen-activating protein kinase (путь протеинкиназ, активируемых митогенами)

MEK – mitogen-activated kinase (киназа, активируемая митогенами)

- MIDAS – metal ion-dependent adhesion sites (металл-зависимые сайты адгезии)
- MiRP1 – MinK-related peptide 1 (пептид, связанный с MinK)
- MMP – matrix metalloproteinase (матриксная металлопротеиназа)
- mTOR – mammalian target of rapamycin (мишень рапамицина млекопитающих)
- mTORC – mammalian Target of Rapamycin Complex (комплекс мишени рапамицина млекопитающих)
- Мус – ядерный фактор транскрипции
- N – количество эластических мембран
- NF-κB – nuclear factor κB (ядерный фактор κB)
- PDK1– 3-phosphoinositide-dependent kinase 1 (3-фосфоинозитид-зависимая киназа 1)
- pH – водородный показатель
- pI – изоэлектрическая точка
- PIK3 – phosphoinositide 3-kinase (фосфоинозитид-3-киназа)
- PIP<sub>2</sub> – phosphatidylinositoldiphosphate (фосфатидилинозитолдифосфат)
- PIP<sub>3</sub> – phosphatidylinositoltriphosphate (фосфатидилинозитолтрифосфат)
- pKa – константа кислотности
- QTc – скорректированный интервал QT
- Raf – киназа киназы, активируемая митогенами
- Ras – малый G-белок (гуанозинтрифосфатсвязывающий белок)
- RHEB – Ras homolog enriched in brain (гомолог Ras, представленный в мозге)
- ROR – reporting odds ratio (отчётное отношение шансов)
- RSK – ribosomal kinase S6 (рибосомальная киназа S6)
- SOS – фактор обмена гуаниновых нуклеотидов
- TIMP – tissue inhibitor of matrix metalloproteinase
- TLR4 – toll-like receptor 4 (toll-подобный рецептор 4)
- TNF-α – tumor necrosis factor α (фактор некроза опухоли α)
- TSC1/2– tuberous sclerosis complex 1/2 (комплекс туберозного склероза 1/2)
- ΔI<sub>max</sub> – максимальная деформация
- ΔT – падение светопропускания

$\lambda$  – длина волны

$\omega$  – относительное содержание эластина

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Анализ токсического действия фторхинолонов на модели лабораторных кроликов / Н. В. Изможерова, В. В. Базарный, В. М. Бахтин, Л. Г. Полушина, А. Ю. Максимова // Уральский медицинский журнал. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 61–68.
2. Антибиотик-ассоциированное лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом: актуализация проблемы в эпоху COVID-19 / О. Д. Остроумова, А. П. Переверзев, Е. Е. Павлеева, Р. Р. Романовский // Медицинский алфавит. – 2021. – № 1. – С. 31–43.
3. Антибиотикотерапия провоцирует дефицит магния. Что делать? / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, О. А. Лиманова [и др.] // Фарматека. – 2016. – № 14 (327). – С. 6–13.
4. Бахтин, В. М. Взаимосвязь сывороточного уровня магния и механической прочности грудной аорты лабораторных кроликов в условиях воздействия фторхинолонов / В. М. Бахтин, Н. В. Изможерова, Д. В. Зайцев. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : сборник статей VII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов , Екатеринбург, 17–18 мая 2022 года / ответственный редактор Я. Г. Божко. – Екатеринбург, 2022. – С. 2719–2724. – URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/10330> (дата обращения: 16.03.2024).
5. Бахтин, В. М. Влияние оротата магния на прочность грудной аорты лабораторных кроликов, получающих левофлоксацин / В. М. Бахтин, Н. В. Изможерова. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : сборник статей VIII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Екатеринбург, 19–20 апреля 2023 года / ответственный редактор Я. Г. Божко. – Екатеринбург, 2023. – С. 2951–2956. – URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/14457> (дата обращения: 16.03.2024).
6. Бахтин, В. М. Дефицит магния и механическая прочность аорты при терапии фторхинолонами / В. М. Бахтин, Н. В. Изможерова, Д. В. Зайцев // Открытый

конкурс молодых ученых "Научная высота" : сборник тезисов докладов, Екатеринбург, 20–21 апреля 2023 года / Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук. – Екатеринбург, 2023. – С. 61–63.

7. Бахтин, В. М. Комплексообразование фторхинолонов с ионами магния / В. М. Бахтин, Н. В. Изможерова, Н. А. Белоконова // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 6–12.

8. Бахтин, В. М. Экспериментальная оценка химической активности фторхинолонов по отношению к ионам магния / В. М. Бахтин, Н. А. Белоконова, Н. В. Изможерова. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы 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 года. В 3 т. Т. 3 / ответственный редактор Н. А. Цап. – Екатеринбург, 2020. – С. 443–446. – URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/3442> (дата обращения: 16.03.2024).

9. Безопасность лекарств: от доклиники к клинике / Т. А. Гуськова, А. Л. Хохлов, Б. К. Романов [и др.]. – Москва : Ярославль : ООО "Фотолайф", 2018. – 275 с. – ISBN 978-5-9527-0351-3.

10. Взаимосвязь "структура-свойство" в ряду ингибиторов активности специфического калиевого канала hERG / Г. П. Тарасов, В. Р. Хайруллина, А. Я. Герчиков, Ф. С. Зарудий // Вестник Башкирского университета. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 30–35.

11. Взаимосвязь электрокардиографических параметров и уровня магния у лабораторных кроликов, получающих левофлоксацин / М. А. Башинджагян, А. А. Яковлева, В. М. Бахтин, Н. В. Изможерова. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : сборник статей VIII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Екатеринбург, 19–20 апреля 2023 года / ответственный редактор Я. Г. Божко. –

Екатеринбург, 2023. – С. 2956–2961. – URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/14458> (дата обращения: 16.03.2024).

12. Влияние фторхинолонов на состояние сердечно-сосудистой системы лабораторных кроликов / Н. В. Изможерова, В. М. Бахтин, А. А. Яковлева, М. А. Башинджагян, Е. А. Макаров, К. А. Кабанова // Уральский медицинский журнал. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 72–77.

13. Внебольничная пневмония у взрослых : клинические рекомендации / разработчик Российское респираторное общество, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/654\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/654_1). – Дата публикации: 25.08.2021.

14. Гендерные особенности морфологических изменений стенки брюшной аорты у больных с аневризматическим и окклюзионно-стенотическим поражением аорто-подвздошного сегмент / А. В. Байкова, А. Я. Бедров, А. А. Моисеев, В. В. Байков // Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. – 2022. – Т. 29, № 3. – С. 106–117.

15. Данилов, А. И. Антибиотикорезистентность : аргументы и факты / А. И. Данилов, Л. П. Жаркова // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т. 26, № 5. – С. 6–9.

16. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов (обновление 2022 г.) : методические рекомендации / В. Б. Белобородов, О. В. Голощапов, В. Г. Гусаров [и др.]. – Москва, 2022. – 48 с. – Текст : электронный. – URL: [https://antimicrob.net/wp-content/uploads/MR\\_ABТ-dlya\\_razmeshheniya\\_na\\_sayte.pdf](https://antimicrob.net/wp-content/uploads/MR_ABТ-dlya_razmeshheniya_na_sayte.pdf). – Дата публикации: 05.04.2022.

17. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр

/ В. В. Кухарчук, М. В. Ежов, И. В. Сергиенко [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – № 1 (38). – С. 7–40.

18. Еще раз об антибиотиках, их безопасности и антибиотикорезистентности. Часть 2 / Т. Н. Мудрицкая, Н. В. Жукова, Е. А. Костюкова, Е. И. Григоренко // Крымский терапевтический журнал. – 2021. – № 1. – С. 20–25.

19. Зайцев, Д. В. Влияние фторхинолонов на механическую прочность соединительнотканых структур лабораторных кроликов при одноосном растяжении / Д. В. Зайцев, Н. В. Изможерова, В. М. Бахтин // Актуальные вопросы прочности : сборник тезисов LXIV Международной конференции, Екатеринбург, 4–8 апреля 2022 г. / отв. редактор Д.В. Зайцев. – Екатеринбург, 2022. – С. 376–378.

20. Изможерова, Н. В. Анализ комплексообразования левофлоксацина с ионами магния / Н. В. Изможерова, Н. А. Белоконова, В. М. Бахтин // Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии : сборник тезисов докладов Шестой Междисциплинарной конференции, Нижний Новгород, 27–30 сентября 2020 года / под ред. К. В. Кудрявцева и Е. М. Паниной. – Москва, 2020. – С. 10.

21. Изможерова, Н. В. Влияние фторхинолонов на механическую прочность грудной аорты и сывороточный уровень магния у лабораторных кроликов / Н. В. Изможерова, Д. В. Зайцев, В. М. Бахтин // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 20-26.

22. Изможерова, Н. В. Токсичность антибактериальных средств, связанная с дефицитом магния: химическое исследование *in vitro* / Н. В. Изможерова, Н. А. Белоконова, В. М. Бахтин // Медицинские науки. – 2018. – № 1 (1). – С. 11–17.

23. Информация по мониторингу безопасности лекарственных средств / Е. В. Шубникова, Е. О. Журавлева, Н. Ю. Вельц [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 103–105.

24. Ионные каналы в кардиомиоцитах млекопитающих / С. А. Кодиров, В. Л. Журавлев, Т. А. Сафонова [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 27–41.

25. Исследование отпуска антимикробных препаратов аптечными организациями Российской Федерации во время пандемии COVID-19 / А. А. Куркова, С. А. Рачина, Р. С. Козлов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 84–92.
26. Исследование прочностных свойств сосудов абдоминального отдела аорты: результаты экспериментов и перспективы / А. И. Липовка, А. А. Карпенко, А. П. Чупахин, Д. В. Паршин // Прикладная механика и техническая физика. – 2022. – Т. 63, № 2 (372). – С. 84–93.
27. К вопросу о видовой структуре и антибиотикорезистентности микробиоты урогенитального тракта пациентов с инфекциями мочевыделительной системы. Выбор рациональной терапии / Х. Н. Джалилов, Т. В. Царуева, С. М. Омарова [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2022. – № 2 (43). – С. 25–31.
28. Кардиотоксичность противомикробных лекарственных средств: состояние проблемы и пути решения / А. И. Данилов, В. Е. Новиков, С. Н. Козлов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2022. – Т. 85, № 12. – С. 42–48.
29. Карноух, К. И. Анализ потребления антибактериальных средств на фоне пандемии COVID-19: уровень стационара / К. И. Карноух, Н. Б. Лазарева // Медицинский совет. – 2021. – № 16. – С. 118–128.
30. Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации / разработчик Союз педиатров России [и др.]. – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2). – Дата публикации: 03.09.2021.
31. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых / В.

- Т. Ивашкин, Т. Л. Лапина, И. В. Маев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – Т. 32, № 6. – С. 72–93.
32. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI / Д. С. Бордин, М. А. Ливзан, М. Ф. Осипенко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 9 (205). – С. 5–21.
33. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р. Г. Оганов, В. И. Симаненков, И. Г. Бакулин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 5–66.
34. Комплексообразующие свойства аминогликозидов и фторхинолонов по отношению к ионам магния / К. А. Кабанова, В. М. Бахтин, Н. А. Белоконова, Н. В. Изможерова. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы VI Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной году науки и технологий, Екатеринбург, 8-9 апреля 2021 г. В 3 т. Том 2 / ответственный редактор Н. А. Цап. – Екатеринбург, 2021. – С. 987–992. – URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/5976> (дата обращения: 16.03.2024).
35. Кучко, А. М. Безопасность применения хинолонов и фторхинолонов / А. М. Кучко, И. Н. Ефремова, И. И. Федосеева // Рецепт. – 2023. – Т. 26, № 3. – С. 339–349.
36. Лекарственно-индуцированная кристаллическая нефропатия / О. Д. Остроумова, Е. С. Акимова, Е. В. Соколова, А. И. Кочетков // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – № 2 (134). – С. 5–19.
37. Лекарственно-индуцированные заболевания : монография. Т. 2 / С. А. Близнюк, И. В. Голобородова, И. А. Гузеев [и др.]. – Москва : Прометей, 2022. – 536 с. – ISBN 978-5-00172-304-2.
38. Лекарственно-индуцированные заболевания : монография. Т. 3 / Е. С. Акимова, Л. Е. Зиганшина, И. Д. Лоранская [и др.]. – Москва : Прометей, 2022. – 566 с. – ISBN 978-5-00172-329-5.

39. Лекарственно-индуцированные заболевания : монография. Т. 4 / Е. С. Акимова, С. А. Близнюк, И. Н. Бобкова [и др.] – Москва : Прометей, 2022. – 584 с. – ISBN 978-5-00172-390-5.
40. Лекарственно-индуцированные заболевания : монография. Т. 5 / Е. С. Акимова, С. А. Близнюк, И. В. Голобородова [и др.]. – Москва : Прометей, 2022. – 582 с. – ISBN 978-5-00172-408-7.
41. Леонова, М. В. Коллагенассоциированные побочные эффекты фторхинолонов: аневризма и расслоение аорты (систематический обзор) / М. В. Леонова // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24, № 1. – С. 66–70.
42. Леонова, М. В. Лекарственно-индуцированные аритмии / М. В. Леонова // Медицинский совет. – 2020. – № 21. – С. 26–40.
43. Липунова, Г. Н. Металлокомплексы фторхинолонкарбоновых кислот / Г. Н. Липунова, Э. В. Носова, В. Н. Чарушин // Российский химический журнал. – 2009. – Т. 53, № 1. – С. 74–85.
44. Лурье, Ю. Ю. Справочник по аналитической химии / Ю. Ю. Лурье. – 4-е изд., перераб. и доп. – Москва : Химия, 1971. – 456 с.
45. Математическое моделирование дозозависимости химической активности антибактериальных средств по отношению к ионам магния / Н. В. Изможерова, А. Н. Вараксин, Н. А. Белоконова, В. М. Бахтин // Актуальные исследования в фармакологии : материалы II Научной конференции молодых учёных с международным участием, ФГБНУ "НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, 28-29 октября 2021 г. – С. 100–102. – (Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии ; приложение).
46. Механические свойства нативной и децеллюляризованной стенки аорты после длительного хранения в биоцидных растворах / М. Б. Васильева, Е. В. Кузнецова, Я. Л. Русакова [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 86–94.
47. Микрофлора биоматериалов больных урологического отделения и её чувствительность к антибиотикам / И. И. Пархонюк, Р. А. Смолянский, Д. Г.

- Шарипов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т. 25, прил. 1. – С. 44–45.
48. Можокина, Г. Н. Кардиотоксические свойства фторхинолонов и бедаквилаина / Г. Н. Можокина, А. Г. Самойлова // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 4. – С. 56–62.
49. Нельсон, Д. Основы биохимии Ленинджера. В 3 томах. Т. 1. Основы биохимии, строение и катализ / Д. Нельсон, М. Кокс. – 5-е изд., перераб. и доп. – Москва : Лаборатория знаний, 2022. – 703 с. – ISBN 978-5-00101-308-2.
50. Новиков, В. Е. Фармакология хинолонов и фторхинолонов / В. Е. Новиков // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2008. – Т. 6, № 3. – С. 57–61.
51. О диагностике дефицита магния. Часть 1 / О. А. Громова, А. Г. Калачева, И. Ю. Торшин [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – № 2 (16). – С. 5–11.
52. О фармакологических взаимодействиях магния с антибиотиками и дефиците магния, возникающем в результате антибиотикотерапии / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, В. С. Моисеев, М. А. Сорокина // Терапия. – 2017. – № 1 (11). – С. 135–143.
53. Одномоментное многоцентровое исследование использования антимикробных препаратов в российских стационарах: результаты проекта Global-PPS 2021 / Ю. А. Белькова, С. А. Рачина, Р. С. Козлов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т. 25, № 2. – С. 150–158.
54. Особенности применения антибактериальных препаратов у пациентов с COVID-19 / А. В. Крюков, Е. В. Кузнецова, И. И. Темирбулатов [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2022. – Т. 30 (спецвыпуск). – С. 1044–1049.
55. Остроумова, О. Д. Лекарственно-индуцированный дефицит электролитов. Часть 2. Лекарственно-индуцированная гипомагниемия / О. Д. Остроумова, А. И. Кочетков, М. В. Клепикова // РМЖ. – 2020. – Т. 28, № 12. – С. 36–48.
56. Оценка антибиотикорезистентности в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара в период пандемии COVID-19 / А. А.

Муравьева, В. А. Батулин, А. В. Коврижкин [и др.]. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 3. – URL: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_54158667\\_48645455.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_54158667_48645455.pdf). – Дата публикации: 01.06.2023.

57. Патент № 2680519 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/15. Способ оценки комплексообразующих свойств лекарственных веществ по отношению к соединениям магния : № 2017138727 : заявл. 07.11.2017 : опубл. 22.02.2019 / Н. А. Белоконова, Н. В. Изможерова, В. М. Бахтин ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России). – 7 с.

58. Патогенетические аспекты недостаточности магния при синдроме дисплазии соединительной ткани / О. В. Кытько, И. С. Дыдыкина, М. В. Санькова [и др.] // Вопросы питания. – 2020. – Т. 89, № 5. – С. 35–43.

59. Показатели жесткости аорты при дегенеративном аортальном стенозе / К. В. Протасов, А. С. Макарова, В. И. Батеха, Ю. В. Желтовский // Артериальная гипертензия. – 2021. – Т. 27, № 3. – С. 300–308.

60. Поражение аорты при терапии фторхинолонами / Н. В. Изможерова, А. А. Попов, В. М. Бахтин, Е. В. Маркова // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 69–74.

61. Потребление системных антибиотиков в России в 2017-2021 гг.: основные тенденции / И. А. Захаренков, С. А. Рачина, Р. С. Козлов, Ю. А. Белькова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2022. – Т. 24, № 3. – С. 220–225.

62. Практика антибактериальной терапии тяжёлой внебольничной пневмонии у взрослых в многопрофильных стационарах России / С. А. Рачина, И. А. Захаренков, Н. Н. Дехнич [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2022. – Т. 67, № 1–2. – С. 16–23.

63. Проблема антибиотикорезистентности микроорганизмов у пациентов с инфекциями мочевыводящих путей / С. В. Котов, С. А. Пульбере, Н. В. Алесина [и др.] // Урология. – 2021. – № 1. – С. 5–12.
64. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи : российские клинические рекомендации / В. Б. Белобородова, Е. Б. Брусина, Р. С. Козлов [и др.]. – Москва : Перо, 2018. – 156 с. – ISBN 978-5-00122-157-9.
65. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации. Версия 17 / С. Н. Авдеев, Л. В. Адамян, Е. И. Алексеева [и др.]. – Москва, 2022. – 260 с. – Текст : электронный. – URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V17.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf). – Дата публикации: 14.12.2022.
66. Ретроспективный анализ распространенности микроорганизмов, резистентных к критически важным антибактериальным препаратам / В. А. Пузанов, Л. В. Ивушкина, К. П. Прийма, О. С. Сахарова // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 8 (163). – С. 107–112.
67. Роль магния в интегрин-коллагеновых взаимодействиях / А. Н. Черникова, В. О. Поздеева, В. М. Бахтин, М. А. Шамбатов, Н. В. Изможерова. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы VI Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной году науки и технологий, Екатеринбург, 8–9 апреля 2021 г. В 3 т. Т. 2 / ответственный редактор Н. А. Цап. – Екатеринбург, 2021. – С. 1154–1157. – URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/6065> (дата обращения: 16.03.2024).
68. Роль магния в функционировании калиевых каналов миокарда / Ю. К. Кондрашова, Ю. Ш. Тагоев, В. М. Бахтин, Н. В. Изможерова. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы VI Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной году науки и технологий, Екатеринбург, 8–9

апреля 2021 года. В 3 т. Т. 2 / ответственный редактор Н. А. Цап. – Екатеринбург, 2021. – С. 1000–1005. – URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/5997> (дата обращения: 16.03.2024).

69. Своевременная диагностика диссекции аорты / Е. К. Сережина, А. Г. Обрезан, Н. Г. Останина, Л. В. Куколь // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 10, № 3 (30). – С. 50–52.

70. Синопальников, А. И. Левофлоксацин в лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей: взгляд через четверть века / А. И. Синопальников // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 9. – С. 466–476.

71. Синтез и свойства соединений спарфлоксацина / Н. Н. Головнев, А. А. Бахтина, Н. М. Коротченко [и др.] // Журнал Сибирского федерального университета. Серия: Химия. – 2012. – Т. 5, № 1. – С. 86–94.

72. Сложности диагностики расслоения аорты в реальной клинической практике / О. М. Урясьев, Л. А. Жукова, С. И. Глотов [и др.] // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2022. – Т. 10, № 1. – С. 63–74.

73. Сложности своевременной диагностики диссекции восходящего отдела аорты / А. М. Сафонов, П. В. Сарычев, И. И. Шевченко [и др.] // Многопрофильный стационар. – 2022. – Т. 9, № 1. – С. 74–79.

74. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор литературы / С. Н. Авдеев, Б. З. Белоцерковский, А. В. Дехнич [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2021. – № 3. – С. 27–46.

75. Состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в России, Беларуси и Казахстане: результаты многоцентрового международного исследования «Дармис-2018» / И. С. Палагин, М. В. Сухорукова, А. В. Дехнич [и др.] // Урология. – 2020. – № 1. – С. 19–31.

76. Справочник химика. Т. 3. Химическое равновесие и кинетика. Свойства растворов. Электродные процессы / редакционная коллегия: Б. П. Никольский (главный редактор) [и др.]. – Москва; Ленинград : Химия. 1965. – 1005 с.

77. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике : Евразийские клинические рекомендации / Б. А. Абеуова, А. М. Абидов, С. Н. Авдеев [и др.]. – Москва : Пре100 Принт, 2016. – 144 с. – ISBN 978-5-9909367-0-6.
78. Структурные изменения российского фармацевтического рынка противотуберкулезных препаратов / Н. Э. Усачева, В. Е. Новиков, Т. В. Мякишева [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2020. – Т. 18, № 3. – С. 245–254.
79. Торшин, И. Ю. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния / И. Ю. Торшин, О. А. Громова // РМЖ. – 2008. – Т. 16, № 4. – С. 230–238.
80. Торшин, И. Ю. Дисплазия соединительной ткани, магниевые и нуклеотидные полиморфизмы / И. Ю. Торшин, О. А. Громова // Кардиология. – 2008. – Т. 48, № 10. – С. 57–65.
81. Трисветова, Е. Л. Дефицит магния и сердечно-сосудистые заболевания: время действовать / Е. Л. Трисветова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 1. – С. 99–105.
82. Туберкулез у взрослых : клинические рекомендации / разработчик Российское Общество Фтизиатров, Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров». – Текст электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2). – Дата публикации: 04.03.2022.
83. Туберкулез у детей : клинические рекомендации / разработчик Российское Общество Фтизиатров, Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров». – Текст электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/507\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/507_2). – Дата публикации: 31.05.2022.

84. Урясьев, О. М. Эффективность антибактериальной терапии внебольничной пневмонии в условиях реальной клинической практики / О. М. Урясьев, А. В. Шаханов, Л. В. Коршунова // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 79–85.
85. Ушкалова, Е. А. Ограничения на применение фторхинолонов при неосложненных инфекциях и проблемы безопасности / Е. А. Ушкалова, С. К. Зырянов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 208–213.
86. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных : справочник / Т. В. Абрашова, Я. А. Гуцин, М. А. Ковалева [и др.]. – Санкт-Петербург : Лема, 2013. – 116 с. – (Доклинические исследования). – ISBN 978-5-98709-619-2.
87. Фторхинолоны в лечении острого неосложненного пиелонефрита / А. А. Камалов, Л. А. Ходырева, А. А. Дударева [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 4. – С. 4–9.
88. Фторхинолоны: состав, строение и спектроскопические свойства / А. В. Полищук, Э. Т. Карасева, М. А. Медков, В. Е. Карасев // Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук. – 2005. – № 2 (120). – С. 128–137.
89. Фурман, Н. В. Клиническое значение удлинения интервалов QT и QTc на фоне приема лекарственных препаратов / Н. В. Фурман, С. С. Шматова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 311–315.
90. Хондротоксичны ли фторхинолоны у детей? (20 летний опыт применения) / С. С. Постников, С. Ю. Семькин, В. П. Нажимов, А. И. Каменев // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2015. – № 2. – Р. 40–47.
91. Цистит у женщин : клинические рекомендации / разработчик Общероссийская общественная организация "Российское общество урологов". – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/14\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/14_2). – Дата публикации: 21.05.2021.

92. Экспериментальная модель локального повреждения аорты для изучения упругодеформационных свойств аорты / Л. А. Бокерия, А. Ю. Городков, В. С. Аракелян [и др.] // Клиническая физиология кровообращения. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 322–328.
93. Экспериментальная оценка влияния фторхинолонов на интервал QT у кроликов / Е. В. Маркова, С. А. Батулин, И. А. Пономарев, А. Н. Иванова, А. О. Кирьянова, В. М. Бахтин, Н. В. Изможерова. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы 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, 09–10 апреля 2020 года. В 3 т. Т. 3 / ответственный редактор Н. А. Цап. – Екатеринбург, 2020. – С. 545–550. – URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/3487> (дата обращения: 16.03.2024).
94. Эпидемиология и антибиотикорезистентность серотипов *S. pneumoniae*, циркулирующих во взрослой популяции на территории Российской Федерации (исследование "SPECTRUM") / Р. С. Козлов, А. А. Муравьев, А. Н. Чагарян [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 127–137.
95. Яковлев, С. В. Новая концепция рационального применения антибиотиков в амбулаторной практике / С. В. Яковлев // Антибиотики и химиотерапия. – 2019. – Т. 64, № 3–4. – С. 48–58.
96. A randomized trial comparing the cardiac rhythm safety of moxifloxacin vs levofloxacin in elderly patients hospitalized with community-acquired pneumonia / J. Morganroth, J. P. Dimarco, A. Anzueto [et al.] // Chest. – 2005. – Vol. 128, iss. 5. – Pp. 3398–3406.
97. A Rare Case of Ciprofloxacin-Induced Bradycardia Recognized by a Smartwatch / A. Cordova Sanchez, M. Chohan, O. Olatunde, C. White. – Text : electronic // Journal of investigative medicine high impact case reports. – 2022. – Vol. 10. – URL:

<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/23247096211069761>. – Date of publication: 24.01.2022.

98. Alves, C. Fluoroquinolones and the risk of tendon injury: a systematic review and meta-analysis / C. Alves, D. Mendes, F. B. Marques // *European journal of clinical pharmacology*. – 2019. – Vol. 75, iss. 10. – Pp. 1431–1443.

99. An evaluation of reports of ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin-association neuropsychiatric toxicities, long-term disability, and aortic aneurysms/dissections disseminated by the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency / A. C. Bennett, C. L. Bennett, B. J. Witherspoon, K. B. Knopf // *Expert opinion on drug safety*. – 2019. – Vol. 18, iss. 11. – Pp. 1055–1063.

100. An Update on the Structure of hERG / A. Butler, M. V. Helliwell, Y. Zhang [et al.]. – Text: electronic // *Frontiers in pharmacology*. – 2020. – Vol. 10. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2019.01572/full>. – Date of publication: 24.01.2020.

101. Antimicrobial Dispensing Practice in Community Pharmacies in Russia during the COVID-19 Pandemic / S. Rachina, R. Kozlov, A. Kurkova [et al.]. – Text: electronic // *Antibiotics*. – 2022. – Vol. 11, iss. 5. – URL: <https://www.mdpi.com/2079-6382/11/5/586>. – Date of publication: 27.04.2022.

102. Antimicrobial Prescribing Patterns in Patients with COVID-19 in Russian Multi-Field Hospitals in 2021: Results of the Global-PPS Project / S. Avdeev, S. Rachina, Y. Belkova [et al.]. – Text: electronic // *Tropical Medicine and Infectious Disease*. – 2022. – Vol. 7, iss. 5. – URL: <https://www.mdpi.com/2414-6366/7/5/75>. – Date of publication: 16.05.2022.

103. Aortic root characteristics of human pulmonary autografts / G. S. Carr-White, A. Afoke, E. J. Birks [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102, iss. 19, suppl. 3. – Pp. III15–III21.

104. Aortic rupture in patient on oral therapy with levofloxacin / P. Campana, D. Leosco, L. Petraglia [et al.] // *Aging clinical and experimental research*. – 2020. – Vol. 32, iss. 4. – Pp. 755–757.

105. Assessing fluoroquinolone-associated aortic aneurysm and dissection: Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system / L. Meng, J. Huang, Y. Jia [et al.]. – Text : electronic // *International journal of clinical practice*. – 2019. – Vol. 73, iss. 5. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.13331>. – Date of publication: 27.02.2019.
106. Association Between Third-Generation Fluoroquinolones and Achilles Tendon Rupture: A Self-Controlled Case Series Analysis / T. Chinen, Y. Sasabuchi, H. Matsui, H. Yasunaga // *Annals of family medicine*. – 2021. – Vol. 19, iss. 3. – Pp. 212–216.
107. Association of Fluoroquinolone Use With Short-term Risk of Development of Aortic Aneurysm / E. R. Newton, A. W. Akerman, P. D. Strassle, M. R. Kibbe // *JAMA surgery*. – 2021. – Vol. 156, iss. 3. – Pp. 264–272.
108. Association of Fluoroquinolones With the Risk of Aortic Aneurysm or Aortic Dissection / C. Gopalakrishnan, K. Bykov, M. A. Fischer [et al.] // *JAMA internal medicine*. – 2020. – Vol. 180, iss. 12. – Pp. 1596–1605.
109. Atherosclerosis in abdominal aortic aneurysms: a causal event or a process running in parallel? The Tromsø study / S. H. Johnsen, S. H. Forsdahl, K. Singh, B. K. Jacobsen // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2010. – Vol. 30, iss. 6. – Pp. 1263–1268.
110. Bailey, R. R. Enoxacin for the treatment of urinary tract infection / R. R. Bailey, B. A. Peddie // *The New Zealand medical journal*. – 1985. – Vol. 98, iss. 777. – Pp. 286–288.
111. Bidell, M. R. Fluoroquinolone-Associated Tendinopathy: Does Levofloxacin Pose the Greatest Risk? / M. R. Bidell, T. P. Lodise // *Pharmacotherapy*. – 2016. – Vol. 36, iss. 6. – Pp. 679–693.
112. Biochemical changes in Achilles tendon from juvenile dogs after treatment with ciprofloxacin or feeding a magnesium-deficient diet / M. Shakibaei, P. De Souza, D. Van Sickle, R. Stahlmann // *Archives of Toxicology*. – 2001. – Vol. 75, iss. 6. – Pp. 369–374.
113. Biochemical parameters of normal rabbit serum / L. Yu, D. A. Pragay, D. Chang, K. Wicher // *Clinical Biochemistry*. – 1979. – Vol. 12, iss. 3. – Pp. 83–87.

114. Biological and chemical changes in fluoroquinolone-associated tendinopathies: a systematic review / D. R. Bisaccia, R. Aicale, D. Tarantino [et al.] // *British medical bulletin*. – 2019. – Vol. 130, iss. 1. – Pp. 39–49.
115. Biomechanical evaluation of ascending aortic aneurysms / A. Avanzini, D. Battini, L. Bagozzi, G. Bisleri. – Text : electronic // *BioMed research international*. – 2014. – Vol. 2014. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/820385>. – Date of publication: 04.06.2014.
116. Bobkowski, W. The importance of magnesium status in the pathophysiology of mitral valve prolapse / W. Bobkowski, A. Nowak, J. Durlach. – Text : electronic // *Magnesium research*. – 2005. – Vol. 18, iss. 1. – Pp. 35–52.
117. Cardiotoxic effect of levofloxacin and ciprofloxacin in rats with/without acute myocardial infarction: Impact on cardiac rhythm and cardiac expression of Kv4.3, Kv1.2 and Nav1.5 channels / A. M. Abdelrady, S. A. Zaitone, N. E. Farag [et al.] // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. – 2017. – Vol. 92. – Pp. 196–206.
118. Caspases Connect Cell-Death Signaling to Organismal Homeostasis / L. Galluzzi, A. López-Soto, S. Kumar, G. Kroemer // *Immunity*. – 2016. – Vol. 44, iss. 2. – Pp. 221–231.
119. Ciprofloxacin and levofloxacin attenuate microglia inflammatory response via TLR4/ NF- $\kappa$ B pathway / M. Zusso, V. Lunardi, D. Franceschini [et al.]. – Text : electronic // *Journal of Neuroinflammation*. – 2019. – Vol. 16, iss. 148. – URL: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-019-1538-9>. – Date of publication: 18.07.2019.
120. Ciprofloxacin up-regulates tendon cells to express matrix metalloproteinase-2 with degradation of type I collagen / W. C. Tsai, C. C. Hsu, C. P. C. Chen [et al.] // *Journal of orthopaedic research*. – 2011. – Vol. 29, iss. 1. – Pp. 67–73.
121. Comparative Evaluation of Ultrastructural Changes in Articular Cartilage of Ofloxacin-Treated and Magnesium-Deficient Immature Rats / M. Shakibaei, K. Kociok, C. Förster [et al.] // *Toxicologic Pathology*. – 1996. – Vol. 24, iss. 5. – Pp. 580–587.

122. Comparison of toxicities of moxifloxacin, cefuroxime, and levofloxacin to corneal endothelial cells in vitro / T. Haruki, D. Miyazaki, K. Matsuura [et al.] // *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. – 2014. – Vol. 40, iss. 11. – Pp. 1872–1878.
123. Cui, N. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases / N. Cui, M. Hu, R. A. Khalil // *Progress in molecular biology and translational science*. – 2017. – Vol. 147. – Pp. 1–73.
124. Cuzzolin, L. Safety of fluoroquinolones in paediatrics / L. Cuzzolin, V. Fanos // *Expert opinion on drug safety*. – 2002. – Vol. 1, iss. 4. – Pp. 319–324.
125. Cytotoxic effects of the quinolone levofloxacin on rabbit meniscus cells / L. Wang, Y. Wu, Y. Tan [et al.] // *Journal of applied toxicology*. – 2014. – Vol. 34, iss. 8. – Pp. 870–877.
126. Daneman, N. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study / N. Daneman, H. Lu, D. A. Redelmeier. – Text : electronic // *BMJ open*. – 2015. – Vol. 5, iss. 11. – URL: <https://bmjopen.bmj.com/content/5/11/e010077>. – Date of publication: 28.10.2015.
127. De Baaij, J. H. F. Magnesium in man: implications for health and disease / J. H. F. de Baaij, J. G. J. Hoenderop, R. J. M. Bindels // *Physiological reviews*. – 2015. – Vol. 95, iss. 1. – Pp. 1–46.
128. DeLaney, M. C. Risks associated with the use of fluoroquinolones / M. C. DeLaney // *British journal of hospital medicine*. – 2018. – Vol. 79, iss. 10. – Pp. 552–555.
129. Diminished ciprofloxacin-induced chondrotoxicity by supplementation with magnesium and vitamin E in immature rats / K. Pfister, D. Mazur, J. Vormann, R. Stahlmann // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2007. – Vol. 51, iss. 3. – Pp. 1022–1027.
130. Effect of aneurysm on the tensile strength and biomechanical behavior of the ascending thoracic aorta / D. A. Vorp, B. J. Schiro, M. P. Ehrlich [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2003. – Vol. 75, iss. 4. – Pp. 1210–1214.
131. Effect of Ciprofloxacin on Susceptibility to Aortic Dissection and Rupture in Mice / S. A. LeMaire, L. Zhang, W. Luo [et al.]. – Text : electronic // *JAMA surgery*. – 2018. – Vol. 153, iss. 9. – URL:

<https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/2689031>. – Date of publication: 19.09.2018.

132. 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. 38, iss. 12. – Pp. 2810–2816.

133. Effect of magnesium sulfate pretreatment and significance of matrix metalloproteinase-1 and interleukin-6 levels in coronary reperfusion therapy for patients with acute myocardial infarction / M. Shibata, K. Ueshima, M. Harada [et al.] // *Angiology*. – 1999. – Vol. 50, iss. 7. – Pp. 573–582.

134. Effects of fluoroquinolones and magnesium deficiency in murine limb bud cultures / C. Förster, M. Rücker, M. Shakibaei [et al.] // *Archives of Toxicology*. – 1998. – Vol. 72, iss. 7. – Pp. 411–419.

135. Effects of magnesium deficiency on joint cartilage in immature Beagle dogs: Immunohistochemistry, electron microscopy, and mineral concentrations / R. Stahlmann, S. Kühner, M. Shakibaei [et al.] // *Archives of Toxicology*. – 2000. – Vol. 73, iss. 10–11. – Pp. 573–580.

136. Effects of moxifloxacin and clinafloxacin on murine limb buds cultured in regular and in magnesium-deficient medium / K. Bode, A. Kunz, I. Baumann-Wilschke [et al.] // *Archives of Toxicology*. – 2010. – Vol. 84, iss. 3. – Pp. 221–226.

137. Effects of sparfloxacin, grepafloxacin, moxifloxacin, and ciprofloxacin on cardiac action potential duration / L. Patmore, S. Fraser, D. Mair, A. Templeton // *European journal of pharmacology*. – 2000. – Vol. 406, iss. 3. – Pp. 449–452.

138. Egerbacher, M. In vitro evidence for effects of magnesium supplementation on quinolone-treated horse and dog chondrocytes / M. Egerbacher, B. Wolfesberger, C. Gabler // *Veterinary Pathology*. – 2001. – Vol. 38, iss. 2. – Pp. 143–148.

139. Elastin, arterial mechanics, and cardiovascular disease / A. J. Cocciolone, J. Z. Hawes, M. C. Staiculescu [et al.] // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. – 2018. – Vol. 315, iss. 2. – Pp. H189–H205.

140. El-Sherif, N. Acquired long QT syndrome and torsade de pointes / N. El-Sherif, G. Turitto, M. Boutjdir // *Pacing and clinical electrophysiology*. – 2018. – Vol. 41, iss. 4. – Pp. 414–421.
141. Extracellular matrix disturbances in acute myocardial infarction: relation between disease severity and matrix metalloproteinase-1, and effects of magnesium pretreatment on reperfusion injury / K. Ueshima, M. Shibata, T. Suzuki [et al.] // *Magnesium research*. – 2003. – Vol. 16, iss. 2. – Pp. 120–126.
142. FDA approves safety labeling changes for fluoroquinolones / U.S. Food and Drug Administration : an official website of the United States government. – <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/fda-approves-safety-labeling-changes-fluoroquinolones>. – Date of publication: 26.07.2016. – Text : electronic.
143. FDA updates warnings for fluoroquinolone antibiotics / APIC (The Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology) : a website. – URL: [https://apic.org/advocacy\\_update/fda-updates-warnings-for-fluoroquinolone-antibiotics](https://apic.org/advocacy_update/fda-updates-warnings-for-fluoroquinolone-antibiotics). (accessed: 01.05.2022). – Text : electronic.
144. FDA updates warnings for fluoroquinolone antibiotics on risks of mental health and low blood sugar adverse reactions / U.S. Food and Drug Administration : an official website of the United States government. – <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-updates-warnings-fluoroquinolone-antibiotics-risks-mental-health-and-low-blood-sugar-adverse>. – Date of publication: 10.07.2018. – Text : electronic.
145. FDA warns about increased risk of ruptures or tears in the aorta blood vessel with fluoroquinolone antibiotics in certain patients / U.S. Food and Drug Administration : an official website of the United States government. – URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-increased-risk-ruptures-or-tears-aorta-blood-vessel-fluoroquinolone-antibiotics>. – Date of publication: 21.12.2018. – Text : electronic.
146. Fluoroquinolone Use and the Risk of Collagen-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis / X. Yu, D. S. Jiang, J. Wang [et al.] // *Drug safety*. – 2019. – Vol. 42, iss. 9. – Pp. 1025–1033.

147. Fluoroquinolones and Cardiovascular Risk: A Systematic Review, Meta-analysis and Network Meta-analysis / E. Gorelik, R. Masarwa, A. Perlman [et al.] // *Drug Safety*. – 2019. – Vol. 42, iss. 4. – Pp. 529–538.
148. Fluoroquinolones and the Risk of Achilles Tendon Disorders: Update on a Neglected Complication / A. L. Godoy-Santos, H. Bruschini, J. Cury [et al.] // *Urology*. – 2018. – Vol. 113. – Pp. 20–25
149. Fluoroquinolones and the Risk of Aortopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Latif, M. J. Ahsan, V. Kapoor [et al.] // *WMJ*. – 2020. – Vol. 119, iss. 3. – Pp. 185–189.
150. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias: A systematic review and meta-analysis / X. Liu, J. Ma, L. Huang [et al.]. – Text : electronic // *Medicine*. – 2017. – Vol. 96, iss. 44. – URL: [https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2017/11030/fluoroquinolones\\_increase\\_the\\_risk\\_of\\_serious.7.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2017/11030/fluoroquinolones_increase_the_risk_of_serious.7.aspx). – Date of publication: 18.09.2017.
151. Frödin, M. Role and regulation of 90 kDa ribosomal S6 kinase (RSK) in signal transduction / M. Frödin, S. Gammeltoft // *Molecular and cellular endocrinology*. – 1999. – Vol. 151, iss. 1–2. – Pp. 65–77.
152. Generalized seizure and toxic epidermal necrolysis following levofloxacin exposure / M. J. Christie, K. Wong, R. H. Ting [et al.] // *Annals of Pharmacotherapy*. – 2005. – Vol. 39, iss. 5. – Pp. 953–955.
153. Hampel, B. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use--safety report / B. Hampel, R. Hullmann, H. Schmidt // *The Pediatric infectious disease journal*. – 1997. – Vol. 16, iss. 1. – Pp. 127–129.
154. Hein, J. Labordiagnostische Referenzbereiche bei Kaninchen / J. Hein, K. Hartmann // *Tierärztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere*. – 2003. – Vol. 31, iss. 5. – Pp. 321–328.
155. HERG Protein Plays a Role in Moxifloxacin-Induced Hypoglycemia / H. Y. Qiu, S. S. Yuan, F. Y. Yang [et al.]. – Text : electronic // *Journal of Diabetes Research*. – 2016. – Vol. 2016. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2016/6741745>. – Date of publication: 16.11.2015.

156. Hooper, D. C. The fluoroquinolones: pharmacology, clinical uses, and toxicities in humans / D. C. Hooper, J. S. Wolfson // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 1985. – Vol. 28, iss. 5. – Pp. 716–721.
157. Induction of human aortic myofibroblast-mediated extracellular matrix dysregulation: A potential mechanism of fluoroquinolone-associated aortopathy / D. G. Guzzardi, G. Teng, S. Kang [et al.] // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2019. – Vol. 157, iss. 1. – Pp. 109–119.e2.
158. Inhibition of myocardial hypertrophy by magnesium isoglycyrrhizinate through the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway in mice / D. Ma, J. Zhang, Y. Zhang [et al.] // *International immunopharmacology*. – 2018. – Vol. 55. – Pp. 237–244.
159. Integrins mediate the effects of quinolones and magnesium deficiency on cultured rat chondrocytes / M. Egerbacher, B. Wolfesberger, I. Walter, G. Seiberl // *European Journal of Cell Biology*. – 1999. – Vol. 78, iss. 6. – Pp. 391–397.
160. Integrins on joint cartilage chondrocytes and alterations by ofloxacin or magnesium deficiency in immature rats / C. Förster, K. Kociok, M. Shakibaei [et al.] // *Archives of Toxicology*. – 1996. – Vol. 70, iss. 5. – Pp. 261–270.
161. Intra-articular injection of magnesium chloride attenuates osteoarthritis progression in rats / H. Yao, J. K. Xu, N. Y. Zheng [et al.] // *Osteoarthritis and cartilage*. – 2019. – Vol. 27, iss. 12. – Pp. 1811–1821.
162. Is aortic dilatation an atherosclerosis-related process? Clinical, laboratory, and transesophageal echocardiographic correlates of thoracic aortic dimensions in the population with implications for thoracic aortic aneurysm formation / Y. Agmon, B. K. Khandheria, I. Meissner [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – Vol. 42, iss. 6. – Pp. 1076–1083.
163. July – September 2019 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) / U.S. Food and Drug Administration : an official website of the United States government. – URL: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>. – Date of publication: 07.01.2020. – Text : electronic.

164. Jun, C. Current progress of fluoroquinolones-increased risk of aortic aneurysm and dissection / C. Jun, B. Fang. – Text : electronic // BMC Cardiovascular Disorders. – 2021. – Vol. 21, iss. 1. – URL: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-021-02258-1>. – Date of publication: 28.09.2021.
165. Kostov, K. Role of Magnesium Deficiency in Promoting Atherosclerosis, Endothelial Dysfunction, and Arterial Stiffening as Risk Factors for Hypertension / K. Kostov, L. Halacheva. – Text : electronic // International journal of molecular sciences. – 2018. – Vol. 19, iss. 6. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/6/1724>. – Date of publication: 11.06.2018.
166. Lack of nephrotoxic effects of the new quinolone antibacterial agent levofloxacin in rabbits / F. Inage, M. Kato, M. Yoshida [et al.] // Arzneimittelforschung. – 1992. – Vol. 43, iss. 43A. – Pp. 395–397.
167. Leibovitz, E. The use of fluoroquinolones in children / E. Leibovitz // Current opinion in pediatrics. – 2006. – Vol. 18, iss. 1. – Pp. 64–70.
168. Leineweber, C. Blood reference intervals for rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) from routine diagnostic samples / C. Leineweber, E. Müller, R. E. Marschang // Tierärztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere. – 2018. – Vol. 46, iss. 6. – Pp. 393–398.
169. Levofloxacin increases apoptosis of rat annulus fibrosus cells via the mechanism of upregulating MMP-2 and MMP-13 / H.-K. Wei, S.-D. Yang, Z.-L. Bai [et al.]. – Text : electronic // International Journal of Clinical and Experimental Medicine. – 2015. – Vol. 8, iss. 11. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4723777>. – Date of publication: 15.11.2015.
170. Levofloxacin pharmacokinetics and tissue residue concentrations after oral administration in Bilgorajska geese / I. Sartini, B. Łebkowska-Wieruszewska, A. Sitovs [et al.] // British poultry science. – 2021. – Vol. 62, iss. 2. – Pp. 193–198.
171. Liu, X. Intracellular linkers are involved in Mg<sup>2+</sup>-dependent modulation of the Eag potassium channel / X. Liu, Y. Wu, Y. Zhou. – Text : electronic // Channels. – 2010. – Vol. 4, iss. 4. – Pp. 311–318.

172. Lu, Z. ERK1/2 MAP kinases in cell survival and apoptosis / Z. Lu, S. Xu // *IUBMB life*. – 2006. – Vol. 58, iss. 11. – Pp. 621–631.
173. Magnesium Activates Microsecond Dynamics to Regulate Integrin-Collagen Recognition / A. M. Nunes, C. A. S. A. Minetti, D. P. Remeta, J. Baum // *Structure*. – 2018. – Vol. 26, iss. 8. – Pp. 1080–1090.e5.
174. Magnesium and calcium concentration in the abdominal aorta of patients deceased by ischemic heart disease / M. Vlad, G. Uza, P. J. Porr [et al.] // *Magnesium research*. – 2000. – Vol. 13, iss. 1. – Pp. 37–41.
175. Magnesium deficiency induces joint cartilage lesions in juvenile rats which are identical to quinolone-induced arthropathy / R. Stahlmann, C. Förster, M. Shakibaei [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1995. – Vol. 39, iss. 9. – Pp. 2013–2018.
176. Magnesium deficiency promotes a pro-atherogenic phenotype in cultured human endothelial cells via activation of NFκB / S. Ferrè, E. Baldoli, M. Leidi, J. A. Maier // *Biochimica et biophysica acta*. – 2010. – Vol. 1802, iss. 11. – Pp. 952–958.
177. Magnesium sulfate provides neuroprotection in lipopolysaccharide-activated primary microglia by inhibiting NF-κB pathway / F. Gao, B. Ding, L. Zhou [et al.] // *The Journal of surgical research*. – 2013. – Vol. 184, iss. 2. – Pp. 944–950.
178. Matrix metalloproteinases and acute aortic dissection: Et Tu, Brute? / H. Takagi, Y. Hari, K. Nakashima [et al.] // *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. – 2020. – Vol. 30, iss. 3. – Pp. 465–476.
179. Measuring the effects of suprathreshold doses of levofloxacin on healthy volunteers using four methods of QT correction and periodic and continuous ECG recordings / G. J. Noel, D. B. Goodman, S. Chien [et al.] // *Journal of clinical pharmacology*. – 2004. – Vol. 44, iss. 5. – P. 464–473.
180. Mendoza, M. C. The Ras-ERK and PI3K-mTOR pathways: cross-talk and compensation / M. C. Mendoza, E. E. Er, J. Blenis // *Trends in biochemical sciences*. – 2011. – Vol. 36, iss. 6. – Pp. 320–328.
181. Mg<sup>2+</sup> and Ca<sup>2+</sup> differentially regulate beta 1 integrin-mediated adhesion of dermal fibroblasts and keratinocytes to various extracellular matrix proteins / T. S. Lange, A. K.

- Bielinsky, K. Kirchberg [et al.] // *Experimental cell research*. – 1994. – Vol. 214, iss. 1. – Pp. 381–388.
182. Mirakabadi, A. Z. Level of Serum Enzymes and Electrocardiogram in Healthy Rabbits after Injection of ICD-85 as an Anticancer Agent / A. Z. Mirakabadi, A. Sarzaeem // *Iranian biomedical journal*. – 2015. – Vol. 19, iss. 4. – Pp. 206–213.
183. Modulation of HERG potassium channels by extracellular magnesium and quinidine / S. S. Po, D. W. Wang, I. C. Yang [et al.] // *Journal of cardiovascular pharmacology*. – 1999. – Vol. 33, iss. 2. – Pp. 181–185.
184. Molecular biology of K(+) channels and their role in cardiac arrhythmias / M. Tristani-Firouzi, J. Chen, J. S. Mitcheson, M. C. Sanguinetti // *The American journal of medicine*. – 2001. – Vol. 110, iss. 1. – Pp. 50–59.
185. Morphometric analysis of thoracic aorta in Slc39a13/Zip13-KO mice / T. Hirose, T. Shimazaki, N. Takahashi [et al.] // *Cell and Tissue Research*. – 2019. – Vol. 376, iss. 1. – Pp. 137–141.
186. Normal biochemical and hematological values in New Zealand white rabbits / C. D. Hewitt, D. J. Innes, J. Savory, M. R. Wills // *Clinical Chemistry*. – 1989. – Vol. 35, iss. 8. – Pp. 1777–1779.
187. Nouvelle Complication Liee Aux Quinolones: La Rupture Du Tendon D’Achille / S. Perrot, J. M. Ziza, G. De Bourran-Cauet [et al.] // *Presse Medicale*. – 1991. – Vol. 20, iss. 26. – P. 1234.
188. Novikov, V. E. Modern approaches to pharmacotherapy of tuberculosis infection in children / V. E. Novikov, N. E. Usacheva, T. V. Myakisheva. – Text : electronic // *Research Results in Pharmacology*. – 2021. – Vol. 7, iss. 4. – Pp. 47–54. – URL: <https://rrpharmacology.ru/index.php/journal/article/view/269/286>. – Date of publication: 03.12.2021.
189. Oral Fluoroquinolone and the Risk of Aortic Dissection / C. C. Lee, M. G. Lee, R. Hsieh [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 72, iss. 12. – Pp. 1369–1378.

190. Oral Fluoroquinolones and Risk of Mitral and Aortic Regurgitation / M. Etminan, M. Sodhi, S. Ganjizadeh-Zavareh [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 74, iss. 11. – Pp. 1444–1450.
191. Overview of electrocardiographic and cardiovascular safety data for sparfloxacin. Sparfloxacin Safety Group / P. Jaillon, J. Morganroth, I. Brumpt, G. Talbot // *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 1996. – Vol. 37, iss. suppl\_A. – Pp. 161–167.
192. Owens, R. C. Fluoroquinolone-associated dysglycemias: a tale of two toxicities / R. C. Owens // *Pharmacotherapy*. – 2005. – Vol. 25, iss. 10. – Pp. 1291–1295.
193. Paroxysmal Atrial Fibrillation Induced by Ciprofloxacin: A Rare Adverse Effect / F. Hammami, M. Koubaa, S. Ben Kahla [et al.]. – Text : electronic // *Journal of Pharmaceutical Care*. – 2020. – Vol. 8, iss. 2. – Pp. 90–92. – URL: <https://jpc.tums.ac.ir/index.php/jpc/article/view/324>. – Date of publication: 2020.06.30.
194. Pasternak, B. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study / B. Pasternak, M. Inghammar, H. Svanström. – Text : electronic // *BMJ*. – 2018. – Vol. 360. – URL: <https://www.bmj.com/content/360/bmj.k678>. – Date of publication: 08.03.2018.
195. Patients at Risk for Aortic Rupture Often Exposed to Fluoroquinolones during Hospitalization / W. C. Frankel, B. W. Trautner, A. Spiegelman [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2019. – Vol. 63, iss. 2. – Pp. e01712–e01718.
196. Penetration of ofloxacin into heart valves, myocardium, mediastinal fat, and sternal bone marrow in humans / P. M. Mertes, F. Jehl, P. Burtin [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 1992. – Vol. 36, iss. 11. – Pp. 2493–2496.
197. Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500-milligram oral or intravenous doses / S. C. Chien, M. C. Rogge, L. G. Gisclon [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1997. – Vol. 41, iss. 10. – Pp. 2256–2260.
198. Pharmacology of cardiac potassium channels / J. Tamargo, R. Caballero, R. Gómez [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2004. – Vol. 62, iss. 1. – Pp. 9–33.
199. Porta, C. Targeting PI3K/Akt/mTOR Signaling in Cancer / C. Porta, C. Paglino, A. Mosca. – Text : electronic // *Frontiers in Oncology*. – 2014. – Vol. 4. – URL:

- <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2014.00064/full>. – Date of publication: 14.04.2014.
200. Preventive antibacterial therapy in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial / H. Harms, K. Prass, C. Meisel [et al.]. – Text : electronic // PLoS ONE. – 2008. – Vol. 3, iss. 5. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0002158>. – Date of publication: 14.05.2018.
201. Quinolone binding to DNA is mediated by magnesium ions / G. Palù, S. Valisena, G. Ciarrocchi [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1992. – Vol. 89, iss. 20. – Pp. 9671–9675.
202. Quinolone-induced arthropathy: Exposure of magnesium-deficient aged rats or immature rats, mineral concentrations in target tissues and pharmacokinetics / C. Förster, R. Schwabe, E. Lozo [et al.] // Archives of Toxicology. – 1997. – Vol. 72, iss. 1. – Pp. 26–32.
203. Quintana, R. A. Cellular Mechanisms of Aortic Aneurysm Formation / R. A. Quintana, W. R. Taylor // Circulation research. – 2019. – Vol. 124, iss. 4. – Pp. 607–618.
204. Rabkin, S. W. The Role Matrix Metalloproteinases in the Production of Aortic Aneurysm / S. W. Rabkin // Progress in molecular biology and translational science. – 2017. – Vol. 147. – Pp. 239–265.
205. RAS and PKA pathways in cancer: new insight from transcriptional analysis / F. Chiaradonna, C. Balestrieri, D. Gaglio, M. Vanoni // Frontiers in bioscience. – 2008. – Vol. 13, iss. 14. – Pp. 5257–5278.
206. Reference range data base for serum chemistry and hematology values in laboratory animals / S. T. Wolford, R. A. Schroer, F. X. Gohs [et al.] // Journal of Toxicology and Environmental Health. – 1986. – Vol. 18, iss. 2. – Pp. 161–188.
207. Regulation and involvement of matrix metalloproteinases in vascular diseases / M. Amin, S. Pushpakumar, N. Muradashvili [et al.] // Frontiers in bioscience (Landmark edition). – 2016. – Vol. 21, iss. 1. – Pp. 89–118.
208. Relationship between fluoroquinolones and the risk of aortic diseases: a meta-analysis of observational studies / X. C. Dai, X. X. Yang, L. Ma [et al.]. – Text : electronic

- // BMC cardiovascular disorders. – 2020. – Vol. 20, iss. 1. – URL: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-020-01354-y>. – Date of publication: 03.02.2020.
209. Risk of aortic aneurysm and aortic dissection with the use of fluoroquinolones in Korea: a nested case-control study / N. Son, E. Choi, S. Y. Chung [et al.]. – Text : electronic // BMC cardiovascular disorders. – 2022. – Vol. 22, iss. 1. – URL: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-022-02488-x>. – Date of publication: 13.02.2022.
210. Risk of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm in Patients Taking Oral Fluoroquinolone / C. C. Lee, M. T. Gabriel Lee, Y. S. Chen [et al.] // JAMA internal medicine. – 2015. – Vol. 175, iss. 11. – Pp. 1839–1847.
211. Role of Matrix Metalloproteinases in Photoaging and Photocarcinogenesis / P. Pittayapruerk, J. Meehansan, O. Prapapan [et al.]. – Text : electronic // International journal of molecular sciences. – 2016. – Vol. 17, iss. 6. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/17/6/868>. – Date of publication: 02.06.2012.
212. Ross, D. L. Physicochemical properties of the fluoroquinolone antimicrobials. II. Acid ionization constants and their relationship to structure / D. L. Ross, C. M. Riley // International Journal of Pharmaceutics. – 1992. – Vol. 83, iss. 1–3. – Pp. 267–272.
213. Rubin, H. Central roles of Mg<sup>2+</sup> and MgATP<sup>2-</sup> in the regulation of protein synthesis and cell proliferation: significance for neoplastic transformation / H. Rubin // Advances in cancer research. – 2005. – Vol. 93. – Pp. 1–58.
214. Rubin, H. The logic of the Membrane, Magnesium, Mitosis (MMM) model for the regulation of animal cell proliferation / H. Rubin // Archives of biochemistry and biophysics. – 2007. – Vol. 458, iss. 1. – Pp. 16–23.
215. Rubin, H. The membrane, magnesium, mitosis (MMM) model of cell proliferation control / H. Rubin // Magnesium research. – 2005. – Vol. 18, iss. 4. – Pp. 268–274.
216. Santamaria, S. ADAMTS-5: A difficult teenager turning 20 / S. Santamaria // International journal of experimental pathology. – 2020. – Vol. 101, iss. 1–2. – Pp. 4–20.
217. Schjøtt, J. Ciprofloxacin and acute aortic valve damage / J. Schjøtt, T. Messner // Medical hypotheses. – 2018. – Vol. 121. – P. 35.

218. Senni, K. Magnesium and connective tissue / K. Senni, A. Foucault-Bertaud, G. Godeau // *Magnesium research*. – 2003. – Vol. 16, iss. 1. – Pp. 70–74.
219. Serafin, A. The complexes of metal ions with fluoroquinolones / A. Serafin, A. Stańczak // *Russian Journal of Coordination Chemistry*. – 2009. – Vol. 35, iss. 2. – Pp. 81–95.
220. Shimizu, K. Inflammation and cellular immune responses in abdominal aortic aneurysms / K. Shimizu, R. N. Mitchell, P. Libby // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2006. – Vol. 26, iss. 5. – Pp. 987–994.
221. Singh, S. Do Fluoroquinolones Increase the Risk of Aortic Aneurysms and Aortic Dissection? / S. Singh, A. Nautiyal // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 72, iss. 12. – Pp. 1379–1381.
222. Sparfloxacin but not levofloxacin or ofloxacin prolongs cardiac repolarization in rabbit Purkinje fibers / M. M. Adamantidis, B. M. Dumotier, J. F. Caron, R. Bordet // *Fundamental and clinical pharmacology*. – 1998. – Vol. 12, iss. 1. – Pp. 70–76.
223. Stahlmann, R. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones / R. Stahlmann, H. M. Lode // *Expert Opinion on Drug Safety*. – 2013. – Vol. 12, iss. 4. – Pp. 497–505.
224. Stahlmann, R. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: an update / R. Stahlmann, H. Lode // *Drugs and aging*. – 2010. – Vol. 27, iss. 3. – Pp. 193–209.
225. Stass, H. Pharmacokinetics, safety and tolerability of moxifloxacin, a novel 8-methoxyfluoroquinolone, after repeated oral administration / H. Stass, D. Kubitza, U. Schühly // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2001. – Vol. 40, suppl. 1. – Pp. 1–9.
226. Structural alterations of the vascular wall in magnesium-deficient mice. A possible role of gelatinases A (MMP-2) and B (MMP-9) / N. Pagès, B. Gogly, G. Godeau [et al.] // *Magnesium research*. – 2003. – Vol. 16, iss. 1. – Pp. 43–48.
227. Structures Illuminate Cardiac Ion Channel Functions in Health and in Long QT Syndrome / K. R. Brewer, G. Kuenze, C. G. Vanoye [et al.]. – Text : electronic // *Frontiers in pharmacology*. – 2020. – Vol. 11. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2020.00550/full>. – Date of publication: 04.05.2020.

228. Study of necrotic apoptosis by pulsed electric field ablation in rabbit left ventricular myocardium / Z. Zhao, Y. Chen, B. Wu [et al.]. – Text: electronic // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.1012020/full>. – Date of publication: 26.09.2022.
229. Study on the protective mechanism of autophagy on cartilage by magnesium sulfate / R. Chen, X. Zhou, S. Yin [et al.] // *Chinese journal of reparative and reconstructive surgery*. – 2018. – Vol. 32, iss. 10. – Pp. 1340–1345.
230. Sugita, S. Heterogeneity of deformation of aortic wall at the microscopic level: contribution of heterogeneous distribution of collagen fibers in the wall / S. Sugita, T. Matsumoto // *Bio-medical materials and engineering*. – 2013. – Vol. 23, iss. 6. – Pp. 447–461.
231. Synergistic effect of ofloxacin and magnesium deficiency on joint cartilage in immature rats / E. Lozo, K. Riecke, R. Schwabe [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2002. – Vol. 46, iss. 6. – Pp. 1755–1759.
232. Tamargo, J. Drug-induced torsade de pointes: from molecular biology to bedside / J. Tamargo // *Japanese journal of pharmacology*. – 2000. – Vol. 83, iss. 1. – Pp. 1–19.
233. Tandan, M. Adverse events of fluoroquinolones vs. other antimicrobials prescribed in primary care: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / M. Tandan, M. Cormican, A. Vellinga // *International journal of antimicrobial agents*. – 2018. – Vol. 52, iss. 5. – Pp. 529–540.
234. The drugs that mostly frequently induce acute kidney injury: a case – noncase study of a pharmacovigilance database / M. Pierson-Marchandise, V. Gras, J. Moragny [et al.]. – Text: electronic // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2017. – Vol. 83, iss. 6. – Pp. 1341–1349.
235. The effects of levofloxacin on rabbit anterior cruciate ligament cells in vitro / Y. Deng, B. Chen, Y. Qi [et al.] // *Toxicology and applied pharmacology*. – 2011. – Vol. 257, iss. 1. – Pp. 67–73.

236. The effects of levofloxacin on rabbit fibroblast-like synoviocytes in vitro / Y. Tan, K. Lu, Y. Deng [et al.] // *Toxicology and applied pharmacology*. – 2012. – Vol. 265, iss. 2. – Pp. 175–180.
237. The original Michaelis constant: translation of the 1913 Michaelis-Menten paper / L. Michaelis, M. L. Menten, K. A. Johnson, R. S. Goody // *Biochemistry*. – 2011. – Vol. 50, iss. 39. – Pp. 8264–8269.
238. Toghil, B. J. Abdominal aortic aneurysm-an independent disease to atherosclerosis? / B. J. Toghil, A. Saratzis, M. J. Bown // *Cardiovascular pathology*. – 2017. – Vol. 27. – Pp. 71–75.
239. Tomé, A. M. Quinolones: review of psychiatric and neurological adverse reactions / A. M. Tomé, A. Filipe // *Drug Safety*. – 2011. – Vol. 34, iss. 6. – Pp. 465–488.
240. Toxic effects of levofloxacin on rat annulus fibrosus cells: an in-vitro study / Z. L. Bai, Q. Chen, S. D. Yang [et al.] // *Medical science monitor*. – 2014. – Vol. 20. – Pp. 2205–2212.
241. Treatment of the Fluoroquinolone-Associated Disability: The Pathobiochemical Implications / K. Michalak, A. Sobolewska-Włodarczyk, M. Włodarczyk [et al.] // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2017. – Vol. 2017.
242. Uivarosi, V. Metal complexes of quinolone antibiotics and their applications: an update / V. Uivarosi. – Text : electronic // *Molecules*. – 2013. – Vol. 18, iss. 9. – Pp. 11153–11197. – URL: <https://www.mdpi.com/1420-3049/18/9/11153>. – Date of publication: 11.09.2013.
243. Ultrastructural characterization of murine limb buds after in vitro exposure to grepafloxacin and other fluoroquinolones / M. Shakibaei, I. Baumann-Wilschke, M. Rücker, R. Stahlmann // *Archives of Toxicology*. – 2002. – Vol. 75, iss. 11–12. – Pp. 725–733.
244. Ultrastructure of Achilles tendons of rats treated with ofloxacin and fed a normal or magnesium-deficient diet / M. Shakibaei, K. Pfister, R. Schwabe [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2000. – Vol. 44, iss. 2. – Pp. 261–266.

245. Understanding the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms / H. Kuivaniemi, E. J. Ryer, J. R. Elmore, G. Tromp // *Expert review of cardiovascular therapy*. – 2015. – Vol. 13, iss. 9. – Pp. 975–987.
246. What Fluoroquinolones Have the Highest Risk of Aortic Aneurysm? A Case/Non-case Study in VigiBase® / A. Sommet, J. Bénévent, V. Rousseau [et al.] // *Journal of general internal medicine*. – 2019. – Vol. 34, iss. 4. – Pp. 502–503.
247. X-Ray crystallographic, NMR and antimicrobial activity studies of magnesium complexes of fluoroquinolones - racemic ofloxacin and its S-form, levofloxacin / P. Drevenšek, J. Košmrlj, G. Giester [et al.] // *Journal of Inorganic Biochemistry*. – 2006. – Vol. 100, iss. 11. – Pp. 1755–1763.
248. Yap, Y. G. Risk of torsades de pointes with non-cardiac drugs : Doctors need to be aware that many drugs can cause QT prolongation / Y. G. Yap, J. Camm. – *Text : electronic // BMJ*. – 2000. – Vol. 320, iss. 7243. – Pp. 1158–1159.
249. Zhang, K. The regulation of integrin function by divalent cations / K. Zhang, J. F. Chen. // *Cell adhesion and migration*. – 2012. – Vol. 6, iss. 1. – Pp. 20–29.
250. Zupančič, M. The Thermal Stability of Ciprofloxacin Complexes with Magnesium(II), Zinc(II) and Cobalt(II) / M. Zupančič, R. Cerc Korošec, P. Bukovec // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. – 2011. – Vol. 63. – Pp. 787–795.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1 – Структурные формулы различных ионных форм фторхинолонов (по [242]).....	18
Рисунок 2 – Общие структурные формулы магниевых комплексов фторхинолонов (по [242]).....	19
Рисунок 3 – Структура димерного магниевого комплекса норфлоксацина (по [43]).....	20
Рисунок 4 – Структура сульфата магния-ципрофлоксацина (по [250]) .....	21
Рисунок 5 – Роль ионов магния в поддержании структуры ДНК и РНК.....	22
Рисунок 6 – Структура комплексных соединений $[АТФMg]^{2-}$ (6) и $[АДФMg]^{-}$ (6) (по [49]).....	23
Рисунок 7 – Роль сигнального пути PIK3/Akt/mTOR в реализации модели «мембрана, магний, митоз» (по [180, 213]) .....	25
Рисунок 8 – Влияние магний-опосредованной активации интегрина $\alpha_2\beta_1$ на функционирование MAPK-пути фибробласта (по [49, 118, 119, 151, 172, 205]) ...	28
Таблица 1 – Отношение шансов поражения аорты ([105]).....	34
Рисунок 9 – Потенциал действия кардиомиоцита (1), величина калиевого тока $I_{K1}$ (2) и ЭКГ (3) (по [198], с дополнениями).....	43
Рисунок 10 – Изменения потенциала действия (1) и ЭКГ (2) при подавлении тока $I_{K1}$ вследствие блокады hERG .....	44
Рисунок 11 – Общий план исследования.....	49
Рисунок 12 - Спектры поглощения левофлоксацина в отсутствии или присутствии магния при pH 2,0.....	66
Рисунок 13 – Спектры поглощения левофлоксацина в отсутствии или присутствии магния при pH 7,4.....	67
Рисунок 14 – Спектры поглощения левофлоксацина в отсутствии или присутствии магния при pH 9,5.....	67
Рисунок 15 – Спектры поглощения моксифлоксацина в отсутствии или присутствии магния при pH 2,0 .....	68

Рисунок 16 – Спектры поглощения моксифлоксацина в отсутствии или присутствии магния при рН 7,4 .....	68
Рисунок 17 – Спектры поглощения моксифлоксацина в отсутствии или присутствии магния при рН 9,5 .....	69
Таблица 2 – Положение характеристических полос поглощения левофлоксацина и моксифлоксацина в отсутствии и присутствии магния .....	70
Рисунок 18 – Относительная комплексообразующая активность исследованных лигандов по отношению к $Mg^{2+}$ .....	72
Таблица 3 – Значения ОА и расчетных Кр ЭДТА, цитрата натрия и глицина .....	73
Таблица 4 – Биохимические показатели сыворотки крови лабораторных животных.....	75
Таблица 5 – Содержание магния и кальция в форменных элементах крови .....	77
Таблица 6 – Электрокардиографические показатели кроликов .....	78
Таблица 7 – Морфометрическое исследование аорты .....	82
Рисунок 19 – Примеры кривых «деформация – сила» для механического испытания образцов грудной аорты .....	83
Рисунок 20 – Типы деформационного поведения образцов аорты кроликов.....	84
Таблица 8 – Параметры прочности грудной аорты кроликов .....	84
Таблица 9 – Корреляция сывороточного уровня магния с параметрами прочности аорты кроликов.....	85
Рисунок 21 – Зависимость предела прочности аорты от сывороточного магния ..	86
Рисунок 22 – Зависимость максимальной деформации аорты от сывороточного магния .....	87
Рисунок 23 – Зависимость модуля упругости аорты от сывороточного магния....	87
Рисунок 24 – Зависимость работы разрушения аорты от сывороточного магния .	88
Рисунок 25 – Средний предел прочности одной мембраны .....	89
Рисунок 26 – Средняя работа разрушения одной мембраны.....	90
Таблица 10 – Биохимические параметры лабораторных кроликов .....	91
Таблица 11 – Содержание магния и кальция в форменных элементах крови .....	93

Таблица 12 – Содержание магния и кальция в форменных элементах крови (объединённые данные).....	93
Таблица 13 – Электрокардиографические параметры кроликов .....	95
Рисунок 27 – Микрофотографии промежуточной оболочки аорты .....	98
Таблица 14 – Морфометрические параметры аорты .....	98
Таблица 15 – Параметры прочности грудной аорты кроликов .....	100
Рисунок 28 – Модель зависимости работы разрушения аорты от количества эластических мембран промежуточной оболочки.....	102
Рисунок 29 – Предполагаемые структуры комплексных соединений левофлоксацина и моксифлоксацина с магнием.....	103

**ПРИЛОЖЕНИЕ 1. НОРМАЛЬНЫЕ ДИАПАЗОНЫ СЫВОРОТОЧНЫХ УРОВНЕЙ БИОХИМИЧЕСКИХ  
ПАРАМЕТРОВ КРОЛИКОВ**

Параметр	Источник							
	Yu L. и др., 1979 [113]	Wolford S.T. и др., 1986 [206]	Leineweber C. и др., 2018 [168]	Hewitt C.D. и др., 1989 [186]	Hein J. и др., 2003 [154]	Абрашова Т.В. и др. [86]	Mirakabadi A.Z., Sarzaeem A. [182]	Zhao Z. и др. [228]
Альбумин, г/л	38,00 – 46,00	–	–	–	35,6 – 56,8	39,00 – 42,00	–	–
АЛТ, ЕД/л	24,20 – 52,20	30,00 – 75,00	–	–	–	42,00 – 56,00	–	–
Креатинин, мкмоль/л	82,21 – 126,40	79,60 – 132,60	51,38 – 154,35	61,88 – 132,60	34,00 – 166,00	92,82 – 101,66	–	–
Магний сыворотки, ммоль/л	0,90 – 1,10	–	0,66 – 1,51	–	0,90 – 1,66	–	–	–
КФК-МВ, ЕД/л	–	–	–	–	–	–	От 191,4 ± 86,3 до 201,1 ± 84,3	220,4 ± 52,9