

УДК 616.33:543.215.1-71

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-6-12>

## Комплексообразование фторхинолонов с ионами магния

Бахтин В.М., Изможерова Н.В., Белоконова Н.А.

Уральский государственный медицинский университет (УГМУ)  
Россия, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Провести анализ прочности комплексных соединений фторхинолонов левофлоксацина и моксифлоксацина с ионами магния.

**Материалы и методы.** В диапазоне концентраций 0,0–1,0 ммоль/л исследовано образование комплексов с ионами магния фторхинолонов левофлоксацина и моксифлоксацина и лигандов сравнения динатрия этилендиаминтетраацетата (ЭДТА), цитрата натрия и глицина. Согласно разработанной авторами методике (патент RU 2680519 С1), измеряли скорость модельной реакции образования грубодисперсной системы фосфатов магния. Комплексообразующую активность лигандов выражали относительно активности динатрия ЭДТА и сопоставляли с теоретическими константами равновесий соответствующих реакций. Зависимость комплексообразующей активности от дозы рассчитывали по уравнению Михаэлиса – Ментен, вычисляли концентрацию, при которой достигался полумаксимальный эффект ( $C_{50}$ ).

**Результаты.** Установлена корреляция между активностью динатрия ЭДТА, цитрат-ионов, глицина и теоретическими их константами равновесия ( $R = -0,87, p < 0,001$ ). Левофлоксацин и моксифлоксацин в диапазоне концентраций 0,0–0,4 ммоль/л проявляли меньший комплексообразующий эффект, чем динатрия ЭДТА ( $p < 0,001$ ), в диапазоне концентраций 0,6–1,0 ммоль/л их эффект был сопоставим ( $p > 0,050$ ). Активность фторхинолонов была одинаковой во всех концентрациях ( $p > 0,050$ ), однако  $C_{50}$  моксифлоксацина была меньше, чем левофлоксацина: 0,13 ммоль/л (95%-й доверительный интервал (95%-й ДИ) 0,11–0,15) и 0,22 ммоль/л (95%-й ДИ 0,19–0,26) соответственно ( $p < 0,001$ ). Активность левофлоксацина в диапазоне концентраций 0,4–1,0 ммоль/л превышала активность цитрат-ионов и глицина ( $p < 0,001$ ). Комплексообразующая активность моксифлоксацина в диапазоне концентраций 0,2–1,0 ммоль/л была выше, чем у цитрат-ионов, в диапазоне 0,4–1,0 ммоль/л выше, чем у глицина ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Предложенный метод показал, что комплексообразующая активность фторхинолонов близка к активности динатрия ЭДТА и превышает активность цитрат-ионов и глицина. Комплексообразование фторхинолонов и ионов магния может сопровождаться серьезными нежелательными реакциями, вызванными дефицитом ионов магния в клетках.

**Ключевые слова:** моксифлоксацин, левофлоксацин, ионы магния, комплексные соединения

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом УГМУ (протокол № 8 от 25.10.2019).

**Для цитирования:** Бахтин В.М., Изможерова Н.В., Белоконова Н.А. Комплексообразование фторхинолонов с ионами магния. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(3):6–12. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-6-12>.

✉ Бахтин Виктор Михайлович, bakhtin.v95@mail.ru

# Complexation of fluoroquinolones with magnesium ions

Bakhtin V.M., Izmozherova N.V., Belokonova N.A.

Ural State Medical University  
3, Repina Str., Ekaterinburg, 620028, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim.** To evaluate strength of magnesium ion complexes with levofloxacin and moxifloxacin.

**Materials and methods.** Complexation of levofloxacin, moxifloxacin, and reference ligands (ethylenediaminetetraacetate (EDTA), sodium citrate, and glycine) with magnesium ions in the range from 0.0 to 1.0 mmol / l was studied. The technique developed by the authors (patent RU 2680519 C1) was used to measure the rate of a model formation reaction of a magnesium phosphate coarse dispersion. Complexing activity of ligands was expressed in relation to EDTA activity and compared with the theoretical ion exchange equilibrium constants. The half maximal effective concentration ( $C_{50}$ ) calculated by the Michaelis – Menten equation was used to evaluate the dependence of the complexing activity on the dose.

**Results.** A correlation between the activity of EDTA, citrate ions, and glycine and the theoretical equilibrium constants ( $R = -0.87, p < 0.001$ ) was found. In the range from 0.0 to 0.4 mmol / l, both levofloxacin and moxifloxacin showed a lesser complexing effect than EDTA ( $p < 0.001$ ), and in the range from 0.6 to 1.0 mmol / l, their complexing effect was comparable ( $p > 0.050$ ). The activity of fluoroquinolones did not differ at any concentration ( $p > 0.050$ ), but moxifloxacin  $C_{50}$  (0.13 mmol / l; 95% confidence interval (CI) 0.11–0.15) was significantly lower than that of levofloxacin (0.22 mmol / l; 95% CI 0.19–0.26), ( $p < 0.001$ ). Within the 0.4–1.0 mmol / l concentration range, the activity of levofloxacin was higher than that of citrate ions and glycine ( $p < 0.001$ ). Complexing activity of moxifloxacin was higher than that of citrate ions within the range of 0.2–1.0 mmol / l, and in the range of 0.4–1.0 mmol / l, it was higher than that of glycine ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** The proposed method showed that the complexing activity of fluoroquinolones was close to that of EDTA and exceeded the activity of citrate ions and glycine. The complexation of fluoroquinolones may be associated with their ability to induce side effects associated with magnesium deficiency.

**Keywords:** magnesium deficiency, fluoroquinolones, moxifloxacin, levofloxacin, complex compounds

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors state that they received no funding for the study.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the Ethics Committee at Ural State Medical University (Protocol No. 8 of 25.10.2019).

**For citation:** Bakhtin V.M., Izmozherova N.V., Belokonova N.A. Complexation of fluoroquinolones with magnesium ions. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(3):6–12. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-6-12>.

## ВВЕДЕНИЕ

Фторхинолоны (ФХ) являются противомикробными средствами с широким антибактериальным спектром. Клиническое применение ФХ ограничено большим количеством нежелательных реакций, таких как тендиниты и разрыв сухожилий [1, 2], аневризма и расслоение аорты [3], повреждение суставных хрящей у детей [2], удлинение интервала QT с риском развития аритмий [2, 4]. Высказано множество предположений о механизмах развития токсических эффектов ФХ [5]. Образование комплексов этих

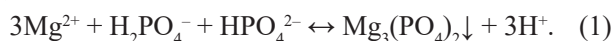
лекарственных средств с ионами  $Mg^{2+}$  [5–7] нарушает функционирование магний-зависимых клеточных белков, например, может развиваться дезорганизация соединительной ткани вследствие дисфункции зависимых от ионов магния интегринов [8]. При терапии ФХ инфекционных заболеваний нарушается обмен магния в тканях [9, 10]. Для изучения патогенеза нежелательных реакций необходима количественная оценка прочности комплексов ФХ с ионами  $Mg^{2+}$ .

Цель – провести анализ прочности комплексных соединений фторхинолонов лекофлорксацина и моксифлорксацина с ионами магния.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования были выбраны левофлоксацин и моксифлоксацин как ФХ с широким спектром антибактериальной активности. Для приготовления растворов использовали фармацевтические субстанции левофлоксацина гемигидрата (Shangyu Jingxin Pharmaceutical Co., Ltd., Китай) и моксифлоксацина гидрохлорида (Bayer AG, Германия). Комплексообразующие свойства ФХ сравнивали с эффектом династрия этилендиаминтетраацетата (ЭДТА), глицина и цитрат-ионов (в виде цитрата натрия).

Комплексообразующую активность оценивали методом, разработанным авторами (патент на изобретение RU 2680519 C1, 22.02.2019 [11]). Метод основан на модельной реакции образования грубодисперсной системы (ГДС) фосфатов магния в реакции (1):

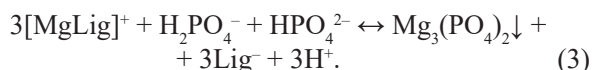


Источником ионов магния служил 1,0 М сульфат магния, источником гидро- и дигидрофосфат-ионов – буферная система с рН 8,5–9,2, получаемая смешиванием растворов 0,1 М  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  и 0,1 М  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . При введении в реакционную систему вещества, образующего комплексные соединения с ионами магния, одновременно с реакцией (1) протекала реакция (2):



где Lig – исследуемое вещество (лиганд).

Реакция совмещенного гетерогенно-лигандообменного равновесия выражается уравнением (3):



Введение лиганда снижает количество доступных для реакции (1) ионов магния, что сопровождается смещением равновесия (3) влево и замедлением формирования ГДС. Скорость процесса оценивали турбидиметрически с помощью спектрофотометра Leki SS2107UV (MEDIORA OY, Финляндия) по величине уменьшения светопропускания реакционной системы за 3 мин ( $\Delta T_3$ ).

Техника проведения эксперимента: измеряли светопропускание системы, содержащей 10 мл раствора анализируемого вещества в требуемой концентрации и 5 мл фосфатного буфера с рН 8,5–9,2 ( $T_0$ ), после чего добавляли 0,3 мл раствора 1 М  $\text{MgSO}_4$ , через 3 мин светопропускание измеряли повторно ( $T_3$ ). Степень уменьшения светопропускания  $\Delta T_3$  рассчитывали по формуле (4):

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

За критерий комплексообразующей активности (1,00) принимали свойства раствора ЭДТА. Величину относительной активности исследуемого вещества рассчитывали по формуле (5):

$$\text{ОА} = \frac{\Delta T_3(\text{контроль}) - \Delta T_3(\text{лиганд})}{\Delta T_3(\text{контроль}) - \Delta T_3(\text{стандарт})}, \quad (5)$$

где  $\Delta T_3$  (контроль) – уменьшение светопропускания в контрольном опыте (вместо раствора вещества – дистиллированная вода);  $\Delta T_3$  (лиганд) – уменьшение светопропускания в опыте с исследуемым раствором;  $\Delta T_3$  (стандарт) – уменьшение светопропускания в опыте с раствором ЭДТА в той же концентрации.

Эксперимент повторяли пятикратно для каждого вещества с целью повышения статистической мощности исследования. Исследуемый диапазон концентраций лигандов выбирали с учетом соотношения концентраций ФХ и ионов магния в крови. Нормальное содержание  $\text{Mg}^{2+}$  в сыворотке крови составляет 0,66–1,07 ммоль/л, среднее – 0,87 ммоль/л [12]. Концентрация левофлоксацина после приема внутрь в дозе 500 мг достигает в плазме здоровых добровольцев максимального значения 5,19 мкг/мл и в течение первых суток снижается до 0,46 мкг/мл, что составляет 0,014 и 0,001 ммоль/л соответственно (молярная масса левофлоксацина – 361 г/моль). Расчетное отношение концентраций ионов магния и левофлоксацина в плазме находится в диапазоне 62,1–870,0 [13]. В аналогичном исследовании фармакокинетики максимальная концентрация моксифлоксацина в плазме составляет 3,10 мг/л (0,008 ммоль/л), соответствующее соотношение с концентрацией ионов магния (108,8) близко к значениям для левофлоксацина [14].

В нашем исследовании содержание ионов магния в реакционной системе составляло 19,6 ммоль/л, концентрация исследуемого лиганда снижалась в 1,53 раза по сравнению с исходной после добавления фосфатного буфера и сульфата магния. В связи с этим расчетные границы диапазона концентраций исходных растворов исследуемых лигандов составляли 0,03 и 0,49 ммоль/л.

Между тем концентрация ФХ в тканях значительно выше, чем в плазме. В исследовании [15], выполненном на гусях, показано, что экспозиция левофлоксацина, выраженная как площадь под кривой «время – концентрация» (area under curve, AUC), в тканях намного больше, чем в плазме. Отношение AUC в печени к AUC в плазме составляло 37,35. В связи с этим диапазон концентраций исходных растворов лигандов был расширен (0,00–1,00 ммоль/л).

Использованный экспериментальный метод позволяет рассчитать активность исследуемого лиганда в сравнении с активностью ЭДТА, который рас-

считается как стандарт с комплексообразующей активностью 1,00. В связи с этим для сопоставления экспериментальных значений активности глицина и цитрат-ионов с известными константами нестойкости их магниевых комплексов вычисляли константы равновесия ( $K_p$ ) реакций соответствующих комплексов магния с ЭДТА (реакция (6)):



$K_p$  рассчитывали по формуле (7):

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

Прочность комплекса  $[\text{MgLig}]^+$  обратно пропорциональна  $K_p$  процесса (6). Константа нестойкости ( $K_n$ ) комплексов ионов магния с цитрат-ионами составляет  $6,30 \times 10^{-4}$ , с глицином –  $3,55 \times 10^{-4}$ , с ЭДТА –  $2,04 \times 10^{-9}$  [16].

Результаты обрабатывали статистически с помощью программы Statistica 13.0 (лицензия № JPZ904I805602ARCN25ACD-6). Нормальный характер распределения данных был подтвержден с помощью критерия Шапиро – Уилка. Значения комплексообразующей активности представлены как среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm S$ ). Корреляцию относительной активности цитрата и глицина в середине исследуемого диапазона концентраций (0,60 ммоль/л) с теоретически рассчитанными значениями  $K_p$  оценивали по критерию Пирсона. Дозозависимость активности лигандов определяли с помощью регрессионного анализа. Математическую модель кривых зависимости «доза – эффект» строили методом нелинейного оценивания с использованием уравнения Михаэлиса – Ментен [17], математически выраженного формулой (8):

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

где OA – относительная активность лиганда; C – концентрация лиганда;  $C_{50}$  – подгоночный параметр, соответствующий концентрации, при которой развивается полумаксимальный комплексообразующий эффект. Для значений  $C_{50}$  рассчитывали 95%-й доверительный интервал (95%-й ДИ), значимость его различий между лигандами оценивали двусторонним критерием Стьюдента.

С помощью двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) строили модель зависимости комплексообразующей активности от типа лиганда и его концентрации, которые рассматривали в качестве

независимых предикторов. Концентрации исследуемых лигандов были одинаковы, поправки на ковариату не требовалось. Апостериорные сравнения выполняли с использованием критерия Шеффе. Критическим был выбран уровень статистической значимости  $p = 0,050$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Кривые зависимости относительной комплексообразующей активности лигандов от концентрации приведены на рисунке.

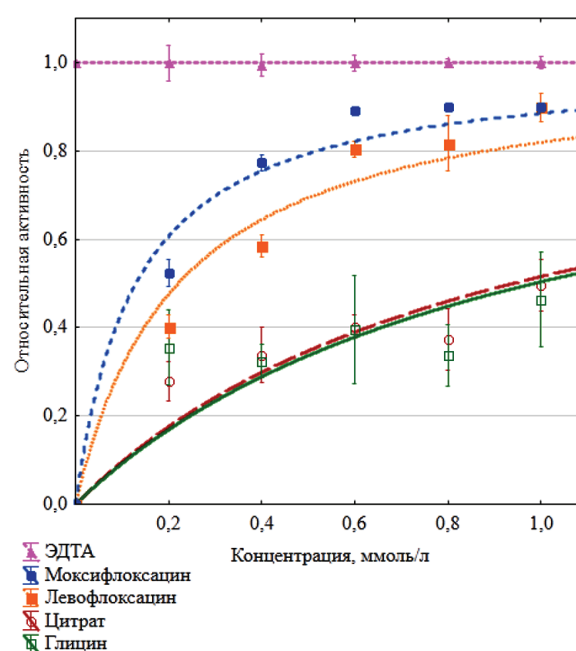


Рисунок. Относительная комплексообразующая активность исследованных веществ,  $M \pm S$ : изображены подгоночные кривые Михаэлиса – Ментен [17]

Установлена отрицательная корреляция относительной активности ЭДТА, цитрата и глицина с теоретически рассчитанными константами равновесия реакции (6) ( $R = -0,87$ ,  $p < 0,001$ , таблица).

Таблица

| Значения относительной активности и расчетных констант равновесия ЭДТА, цитрата и глицина, $M \pm S$ |                              |                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------|
| Лиганд                                                                                               | Теоретическое значение $K_p$ | Относительная активность, 0,60 ммоль/л |
| ЭДТА                                                                                                 | –                            | 1,00 ± 0,02                            |
| Глицин                                                                                               | $1,74 \times 10^5$           | 0,40 ± 0,12                            |
| Цитрат                                                                                               | $3,09 \times 10^5$           | 0,40 ± 0,03                            |

Дисперсионный анализ показал статистически значимые различия активности исследованных лигандов в зависимости от дозы (ANOVA,  $p < 0,001$ ).

Активность ЭДТА, принимаемого за стандарт, не зависела от концентрации (регрессионный анализ,



$p = 0,817$ ) и графически выражалась горизонтальной прямой, описываемой уравнением: относительная активность = 1,00. ЭДТА оказывал значимо больший комплексообразующий эффект, чем цитрат и глицин ( $p < 0,001$  во всех концентрациях, критерий Шеффе).

Левифлоксацин и моксифлоксацин в диапазоне низких концентраций (0,0–0,4 ммоль/л) оказывали значимо меньший комплексообразующий эффект, чем ЭДТА ( $p < 0,001$  при каждой концентрации, критерий Шеффе), в высоких концентрациях их комплексообразующая активность были сопоставима с активностью ЭДТА ( $p = 0,058; 0,134; 0,996$  для левифлоксацина и  $p = 0,990; 0,997; 0,996$  для моксифлоксацина в концентрациях 0,6; 0,8 и 1,0 ммоль/л соответственно, критерий Шеффе). Комплексообразующий эффект ФХ не различался ни в одной из концентраций ( $p = 1,000; 0,938; 0,084; 1,000; 1,000; 1,000$  при 0,0; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0 ммоль/л соответственно). Графики относительной активности имели вид типичных кривых, описываемых уравнением Михаэлиса – Ментен. Расчетное значение  $C_{50}$  для левифлоксацина составляло 0,22 ммоль/л (95%-й ДИ 0,19–0,26), для моксифлоксацина – 0,13 ммоль/л (95%-й ДИ 0,11–0,15), различие значимо ( $p < 0,001$ , критерий Стьюдента).

Относительная активность цитрат-ионов и глицина не различалась ( $p = 1,000$  для всех концентраций, критерий Шеффе). Левифлоксацин проявлял более высокую комплексообразующую активность, чем цитрат и глицин, в концентрациях 0,4 ммоль/л и более ( $p < 0,001$ , критерий Шеффе). Активность моксифлоксацина была выше, чем у глицина, начиная с концентрации 0,4 ммоль/л ( $p < 0,001$ , критерий Шеффе), и выше, чем у цитрата, в концентрации 0,2 ммоль/л ( $p < 0,001$ , критерий Шеффе).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Эмпирические значения относительной комплексообразующей активности соответствовали теоретически рассчитанным константам равновесия реакции (6) для ЭДТА, глицина и цитрат-ионов, что подтверждает принципиальную возможность применения предложенной экспериментальной методики для оценки комплексообразующей химической активности органических лигандов по отношению к ионам магния.

Проведенное с помощью разработанного авторами метода исследование показало, что активность ФХ в высоких концентрациях была такой же, как у ЭДТА, что свидетельствует о высокой прочности комплексных соединений ФХ и  $Mg^{2+}$ . Активность левифлоксацина и моксифлоксацина оказалась выше, чем у цитрат-ионов и глицина. Предполагает-

ся возможность конкуренции за ион магния между ФХ и биоорганическими веществами, такими как карбоновые кислоты, аминокислотные остатки белков, нуклеотиды и другие соединения.

Структура координационных соединений ФХ широко описана в литературе. Ионы магния связываются с норфлоксацином, левифлоксацином, офлоксацином, гатифлоксацином в молярном отношении 1 : 2 [5, 6]. Офлоксацин (R, S-рацемат) и левифлоксацин (S-энантиомер) одинаково связываются с ионами магния [18]. В образовании комплекса участвуют карбоксильная и карбонильная группы хинолонового кольца ФХ [6, 7, 18]. Азот пиперазинильного кольца не взаимодействует с ионами магния [7, 18].

Комплексообразующий эффект моксифлоксацина развивался быстрее, чем эффект левифлоксацина. Вероятно, в низких концентрациях моксифлоксацин значительно нарушает метаболизм в клетках. В работе [19] оценивали цитотоксическое влияние левифлоксацина, моксифлоксацина и цефуроксима на эпителий роговицы. Моксифлоксацин вызывал гибель половины эпителиоцитов культуры роговицы в меньшей концентрации, чем левифлоксацин (487 и 578 мкг/мл соответственно). Более высокая цитотоксичность моксифлоксацина была продемонстрирована также и в работе [20].  $C_{50}$ , определенные в настоящей работе, различались мало, что свидетельствует о взаимосвязи цитотоксичности ФХ и их способности образовывать комплексы с ионами магния.

Сродство ФХ к ионам магния, определенное флуориметрически, коррелировало с их способностью нарушать развитие зачатка конечностей мышей в условиях *in vitro*. Наиболее выраженное повреждающее действие было характерно для спарфлоксацина, темафлоксацина и ципрофлоксацина, несколько меньшее – для флероксацина, ломефлоксацина и офлоксацина, практически отсутствовало у пефлоксацина [21]. Наибольшее тератогенное действие на формирование зачатка конечности мышей оказывал грепафлоксацин, обладающий по результатам флуоресцентного анализа максимальным сродством к двухвалентным катионам кальция и магния [22].

В исследовании влияния комплексообразующих свойств ФХ на их антибактериальную активность константы аффинности по отношению к ионам магния оценивали методом ядерно-магнитного резонанса. Наименьшие константы были характерны для спарфлоксацина и офлоксацина ( $10,1 \pm 0,6 \times 10^2 M^{-1}$ ), более высокие – для ципрофлоксацина ( $13,0 \pm 0,5 \times 10^2 M^{-1}$ ), норфлоксацина ( $13,0 \pm 1,0 \times 10^2 M^{-1}$ ) и пефлоксацина ( $21,0 \pm 1,0 \times 10^2 M^{-1}$ ) [23]. Комплексообразование повышало минимальную ингибирующую концентрацию ФХ по отношению к

различным бактериальным штаммам [18, 23], что обусловлено нарушением проникновения этих веществ в клетки.

Кардиотоксичность ФХ обусловлена нарушением калиевого тока по каналам быстрого замедленного внешнего выпрямления  $I_{Kr}$ /HERG [23], активность которых модулирует  $Mg^{2+}$  [24, 25]. Ионы магния образуют связи с остатками аминокислот между доменами S2 и S3  $\alpha$ -субъединицы канала [24, 25]. Можно предположить, что комплексообразование ФХ с  $Mg^{2+}$ , уменьшая проницаемость канала HERG, тормозит калиевый ток с нарушением реполяризации мембран, удлинением интервала QT и повышением риска развития аритмий. По данным метаанализа, моксифлоксацин как ФХ с наиболее выраженной комплексообразующей активностью по отношению к ионам магния вызывает аритмии чаще других соединений данного ряда [4].

Таким образом, исследование, проведенное с помощью разработанного авторами метода, показало, что высокая комплексообразующая активность ФХ сопровождается их конкуренцией с внутриклеточными субстратами за ионы  $Mg^{2+}$ , нарушением магний-зависимых биохимических процессов, повреждением клеток и их гибелью. Величина комплексообразующего эффекта ФХ связана с их токсичностью. Выраженные комплексообразующие свойства ФХ по отношению к  $Mg^{2+}$  могут лежать в основе развития тяжелых нежелательных реакций.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный метод позволил экспериментально оценить комплексообразующие свойства ФХ по отношению к ионам магния. Комплексообразующая активность левофлоксацина и моксифлоксацина оказалась сопоставимой с активностью ЭДТА и была выше, чем активность цитрат-ионов и глицина. Возможна конкуренция ФХ за ионы магния с биоорганическими лигандами. Высокая комплексообразующая активность ФХ может приводить к развитию серьезных нежелательных реакций, вызванных внутриклеточным дефицитом ионов магния.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Bidell M.R., Lodise T.P. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: does levofloxacin pose the greatest risk? *Pharmaco-therapy*. 2016;36(6):679–693. DOI: 10.1002/phar.1761.
- Stahlmann R., Lode H.M. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. *Expert Opin. Drug Saf.* 2013;12(4):497–505. DOI: 10.1517/14740338.2013.796362.
- Lee C.C., Lee M.G., Hsieh R., Porta L., Lee W.-C., Lee S.-H., Chang S.-S. Oral fluoroquinolone and the risk of aortic dissection. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72(12):1369–1378. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.067.
- Gorelik E., Masarwa R., Perlman A., Rotshild V., Abbasi M., Muzskat M. et al. Fluoroquinolones and Cardiovascular Risk: A Systematic Review, Meta-analysis and Network Meta-analysis. *Drug Saf.* 2019;42(4):529–538. DOI: 10.1007/s40264-018-0751-2.
- Michalak K., Sobolewska-Włodarczyk A., Włodarczyk M., Sobolewska J., Woźniak P., Sobolewski B. Treatment of the fluoroquinolone-associated disability: the pathobiochemical implications. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2017;2017:8023935. DOI:10.1155/2017/8023935.
- Uivarosi V. Metal complexes of quinolone antibiotics and their applications: an update. *Molecules*. 2013;18(9):11153–11197. DOI: 10.3390/molecules180911153.
- Serafin A., Stańczak A. The complexes of metal ions with fluoroquinolones. *Russ. J. Coord. Chem.* 2009;35(2):81–95. DOI: 10.1134/S1070328409020018.
- Förster C., Kociok K., Shakibaei M., Merker H.J., Vormann J., Günther T. et al. Integrins on joint cartilage chondrocytes and alterations by ofloxacin or magnesium deficiency in immature rats. *Arch. Toxicol.* 1996;70(5):261–270. DOI: 10.1007/s002040050272.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Федотова Л.Э., Калачева А.Г., Тришина Т.Р. Антибиотикотерапия провоцирует дефицит магния. Что делать? *Фарматека*. 2016;327(14):6–13.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Моисеев В.С., Сорокина М.А. О фармакологических взаимодействиях магния с антибиотиками и дефиците магния, возникающем в результате антибиотикотерапии. *Терапия*. 2017;11(1):135–143.
- Белоконова Н.А., Изможерова Н.В., Бахтин В.М. Способ оценки комплексообразующих свойств лекарственных веществ по отношению к соединениям магния. Патент Российской Федерации RU 2680519 С1. 22.02.2019. Правообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
- Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Грустливая У.Е., Прозорова Н.В., Егорова Е.Ю. и др. О диагностике дефицита магния. Часть 1. *Архивъ внутренней медицины*. 2014;(2):5–10. DOI: 10.20514/2226-6704-2014-0-2-5-10.
- Chien S.C., Rogge M.C., Gisclon L.G., Curtin C., Wong F., Natarajan J. et al. Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500-milligram oral or intravenous doses. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997;41(10):2256–2260. DOI: 10.1128/AAC.41.10.2256.
- Stass H., Kubitzka D., Schühly U. Pharmacokinetics, safety and tolerability of moxifloxacin, a novel 8-methoxyfluoroquinolone, after repeated oral administration. *Clin. Pharmacokinet.* 2001;40(Suppl.1):1–9. DOI: 10.2165/00003088-200140001-00001.
- Sartini I., Łebkowska-Wieruszewska B., Sitovs A., Lisowski A., Poapolathep A., Giorgi M. Levofloxacin pharmacokinetics and tissue residue concentrations after oral administration in Bilgorajska geese. *Br. Poult. Sci.* 2021;62(2):193–198. DOI: 10.1080/00071668.2020.1842855.

16. Никольский Б.П. Справочник химика. Т. 3. Химическое равновесие и кинетика. Свойства растворов. Электродные процессы. М.; Л.: Химия, 1965:1008.
17. Michaelis L., Menten M.L., Johnson K.A., Goody R.S. The original Michaelis constant: translation of the 1913 Michaelis – Menten paper. *Biochemistry*. 2011;50(39):8264–8269. DOI: 10.1021/bi201284u.
18. Drevenšek P., Košmrlj J., Giester G., Skauge T., Sletten E., Sepčić K. et al. X-ray crystallographic, NMR and antimicrobial activity studies of magnesium complexes of fluoroquinolones – racemic ofloxacin and its S-form, levofloxacin. *J. Inorg. Biochem.* 2006;100(11):1755–1763. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2006.06.011.
19. Haruki T., Miyazaki D., Matsuura K., Terasaka Y., Noguchi Y., Inoue Y., Yamagami S. Comparison of toxicities of moxifloxacin, cefuroxime, and levofloxacin to corneal endothelial cells *in vitro*. *J. Cataract Refract Surg.* 2014;40(11):1872–1878. DOI: 10.1016/j.jcrs.2014.08.027.
20. Fukuda M., Sasaki H. Effects of fluoroquinolone-based antibacterial ophthalmic solutions on corneal wound healing. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2015;31(9):536–540. DOI: 10.1089/jop.2014.0118.
21. Förster C., Rücker M., Shakibaei M., Baumann-Wilschke I., Vormann J., Stahlmann R. Effects of fluoroquinolones and magnesium deficiency in murine limb bud cultures. *Arch. Toxicol.* 1998;72(7):411–419. DOI: 10.1007/s002040050521.
22. Shakibaei M., Baumann-Wilschke I., Rücker M., Stahlmann R. Ultrastructural characterization of murine limb buds after *in vitro* exposure to grepafloxacin and other fluoroquinolones. *Arch. Toxicol.* 2002;75(11–12):725–733. DOI: 10.1007/s00204-001-0293-7.
23. Lecomte S., Baron M.H., Chenon M.T., Coupry C., Moreau N.J. Effect of magnesium complexation by fluoroquinolones on their antibacterial properties. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38(12):2810–2816. DOI: 10.1128/AAC.38.12.2810.
24. Tristani-Firouzi M., Chen J., Mitcheson J.S., Sanguinetti M.C. Molecular biology of K(+) channels and their role in cardiac arrhythmias. *Am. J. Med.* 2001;110(1):50–59. DOI: 10.1016/s0002-9343(00)00623-9.
25. Lin M.C., Papazian D.M. Differences between ion binding to eag and HERG voltage sensors contribute to differential regulation of activation and deactivation gating. *Channels (Austin)*. 2007;1(6):429–437. DOI: 10.4161/chan.1.6.5760.

---

## Благодарности

Авторы выражают глубокую благодарность д-ру физ.-мат. наук, профессору Анатолию Николаевичу Вараксину за консультативную помощь при проведении статистической обработки данных исследования.

---

## Вклад авторов

Бахтин В.М., Изможерова Н.В., Белоконова Н.А. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку рукописи.

---

## Информация об авторах

**Бахтин Виктор Михайлович** – аспирант, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, УГМУ, г. Екатеринбург, bakhtin.v95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7907-2629>

**Изможерова Надежда Владимировна** – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, УГМУ, г. Екатеринбург, nadezhda\_izm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

**Белоконова Надежда Анатольевна** – канд. хим. наук, д-р техн. наук, доцент, зав. кафедрой общей химии, УГМУ, г. Екатеринбург, 89221503087@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0198-3016>

(✉) **Бахтин Виктор Михайлович**, bakhtin.v95@mail.ru

Поступила в редакцию 22.08.2021;  
одобрена после рецензирования 09.11.2021;  
принята к публикации 24.01.2022