

Уральский медицинский журнал. 2023;22(4):61–68.
Ural Medical Journal. 2023;22(4):61–68.

Научная статья
УДК 615.281.099-092.9
<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-61-68>

Анализ токсического действия фторхинолонов на модели лабораторных кроликов

Н.В. Изможерова, В.В. Базарный, В.М. Бахтин[✉], Л.Г. Полушина, А.Ю. Максимова

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия
[✉] bakhtin.v95@mail.ru

Аннотация

Введение. Фторхинолоны – антибактериальные средства, для которых отмечено развитие кардиотоксичности, гепатотоксичности, нефротоксичности, поражения соединительной ткани. Вероятный механизм развития указанных реакций – нарушение обмена магния. Доступным методом выявления токсичности фторхинолонов в эксперименте на животных является биохимическое исследование крови.

Цель работы – выявить биохимические признаки токсического действия фторхинолонов на модели лабораторных кроликов. **Материалы и методы.** В исследование включены 20 кроликов-самцов, рандомизированных на три группы: 6 контрольных животных; 7 кроликов, получавших ципрофлоксацин 150 мг/кг 14 суток; 7 кроликов, получавших левофлоксацин 150 мг/кг 14 суток. В работе были исследованы сывороточные уровни альбумина, аланинаминотрансферазы (маркёры повреждения печени), креатинина (маркёр нефротоксичности), креатинкиназы МВ (маркёр кардиотоксичности), матриксной металлопротеиназы 9 (маркёр повреждения соединительной ткани), сывороточное и плазменное содержание магния. Данные представлены как среднее (стандартное отклонение). **Результаты.** В ходе эксперимента сывороточные уровни альбумина, аланинаминотрансферазы и креатинина не изменялись. У кроликов, получавших левофлоксацин, значения активности креатинкиназы МВ были в 2,0–2,5 раза меньше, чем у контрольных животных. Отмечено двукратное увеличение сывороточной концентрации матриксной металлопротеиназы 9 в группе ципрофлоксацина по сравнению с контролем (70,17 (20,88) и 38,10 (16,04) нг/мл соответственно, $p = 0,019$). Содержание магния не изменилось при использовании обоих фторхинолонов. **Обсуждение.** Отсутствие признаков гепатотоксичности и нефротоксичности согласуется с низкой частотой их выявления в клинических и экспериментальных исследованиях. Снижение активности креатинкиназы МВ у получавших левофлоксацин животных не описано в литературе. Увеличение концентрации матриксной металлопротеиназы 9 свидетельствует о деструкции соединительнотканых структур. Отсутствие изменения сывороточных и плазменных концентраций магния объясняется функционированием систем, поддерживающих постоянство его содержания в крови. **Заключение.** В эксперименте на кроликах не обнаружено биохимических признаков гепато-, нефро- и кардиотоксического действия ципрофлоксацина и левофлоксацина в дозах 150 мг/кг в течение 14 суток; не показано нарушение обмена магния; продемонстрирована способность ципрофлоксацина увеличивать содержание в сыворотке матриксной металлопротеиназы 9 типа. Предложенная модель может использоваться для исследования способов профилактики токсического действия фторхинолонов по отношению к соединительнотканым структурам.

Ключевые слова: фторхинолоны, ципрофлоксацин, левофлоксацин, магний, матриксная металлопротеиназа 9, креатинкиназа МВ

Для цитирования: Для цитирования: Изможерова Н.В., Базарный В.В., Бахтин В.М. с соавт. Анализ токсического действия фторхинолонов на модели лабораторных кроликов. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(4):61–68. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-61-68>

© Изможерова Н.В., Базарный В.В., Бахтин В.М., Полушина Л.Г., Максимова А.Ю., 2023
© Izmozherova N.V., Bazarnyi V.V., Bakhtin V.M., Polushina L.G., Maksimova A.Yu., 2023

Analysis of the toxic effects of fluoroquinolones in laboratory rabbit models

N.V. Izmozherova, V.V. Bazarnyi, V.M. Bakhtin✉, L.G. Polushina, A.Yu. Maksimova

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ bakhtin.v95@mail.ru

Abstract

Introduction Fluoroquinolones are antibacterials for which the development of cardiotoxicity, hepatotoxicity, nephrotoxicity and connective tissue damage has been noted. The likely mechanism for the development of these reactions is magnesium metabolism disorder. An available method to detect fluoroquinolones toxicity in animal experiments is a blood biochemical test. **The aim of the work** was to identify the biochemical signs of the toxic effects of fluoroquinolones in laboratory rabbit models. **Materials and methods** Twenty male rabbits randomised into three groups were included in the study: 6 control animals; 7 rabbits treated with ciprofloxacin 150 mg/kg 14 days; 7 rabbits treated with levofloxacin 150 mg/kg 14 days. Serum levels of albumin, alanine aminotransferase (liver damage marker), creatinine (nephrotoxicity marker), creatine kinase MB (cardiotoxicity marker), matrix metalloproteinase 9 (connective tissue damage marker), serum and plasma magnesium content were studied in this work. Data are presented as mean (standard deviation). **Results** Serum levels of albumin, alanine aminotransferase and creatinine did not change during the experiment. Rabbits treated with levofloxacin had 2.0–2.5 times lower values of CF creatine kinase activity than control animals. There was double increase of serum concentration of matrix metalloproteinase 9 in ciprofloxacin group in comparison with control (70,17 (20,88) and 38,10 (16,04) ng/ml, $p = 0,019$). Magnesium content was unchanged with both fluoroquinolones. **Discussion** The absence of signs of hepatotoxicity and nephrotoxicity is consistent with their low frequency of detection in clinical and experimental studies. A decrease in the activity of creatine kinase MB in animals treated with levofloxacin has not been described in the literature. An increase in the concentration of metalloproteinase 9 is evidence of destruction of connective tissue structures. The absence of changes in serum and plasma concentrations of magnesium is explained by the functioning of the systems maintaining the constancy of its content in blood. **Conclusion** No biochemical evidence of hepato-, nephro- and cardiotoxic effects of ciprofloxacin and levofloxacin at the doses of 150 mg/kg for 14 days was shown in rabbits; no magnesium metabolism disorders were shown, and the ability of ciprofloxacin to increase the serum content of matrix metalloproteinase type 9 was demonstrated. The proposed model can be used to investigate ways to prevent the toxic effects of fluoroquinolones on connective tissue structures.

Keywords: fluoroquinolones, ciprofloxacin, levofloxacin, magnesium, matrix metalloproteinase 9, creatine kinase MB

For citation:

Izmozherova NV, Bazarnyi VV, Bakhtin VM et al. Analysis of the toxic effects of fluoroquinolones in laboratory rabbit models. *Ural Medical Journal*. 2023;22(4):61–68. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-61-68>

ВВЕДЕНИЕ

Фторхинолоны – антибактериальные средства, используемые в клинической практике с 80-х годов XX века, обладающие широким спектром антимикробной активности, оптимальными фармакокинетическими параметрами и сравнительно хорошей переносимостью [1, 2]. Между тем, для препаратов данной группы отмечено развитие редких, но тяжёлых нежелательных реакций, таких как кардиотоксичность [3, 4], поражение сухожилий [5], хинолоновая артропатия [6], психоневрологические расстройства [7], дисгликемии [8], аневризмы, диссекции и разрывы аорты [9], острая аортальная и митральная регургитация [10], нефротоксичность [11], гепатотоксичность [12]. Одним из возможных механизмов развития указанных реакций считается нарушение обмена магния

в тканях, связанное со способностью фторхинолонов к комплексообразованию с ионами металлов [13–15]. Ранее авторами настоящего исследования была продемонстрирована выраженная комплексообразующая активность фторхинолонов по отношению к магнию [16].

Непереносимость антимикробных препаратов, в том числе фторхинолонов, затрудняет проведение антибактериальной терапии в условиях растущей резистентности микроорганизмов [17]. Актуальна разработка способов профилактики токсичности фторхинолонов на лабораторных животных. Одним из наиболее доступных методов выявления токсического действия фторхинолонов в эксперименте является биохимическое исследование крови, которое способно дать информацию о состоянии основных органов и систем. Между тем,

некоторые токсические эффекты фторхинолонов, например, повреждение соединительной ткани, не выявляются в ходе рутинного биохимического исследования, и для их диагностики требуется проведение дополнительных тестов. Кроме того, в литературе найдено недостаточно данных о влиянии фторхинолонов на содержание магния в крови.

Цель исследования – выявить биохимические признаки токсического действия фторхинолонов на модели лабораторных кроликов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 20 лабораторных кроликах-самцах породы «Советская шиншилла» в возрасте 5 месяцев в соответствии с правилами Европейской конвенции о защите позвоночных животных 1986 г. и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными приказом Министерства здравоохранения СССР № 755 от 12.08.1977 г. Животные были рандомизированы в 3 группы:

1 группа – Контроль: 6 кроликов, получавших *per os* водный раствор-носитель (гидроксипропилметилцеллюлоза 1%, сахара 10%) в объеме 1 мл/кг;

2 группа – Ципрофлоксацин: 7 кроликов, получавших ципрофлоксацин в дозе 150 мг/кг перорально в растворе-носителе;

3 группа – Левофлоксацин: 7 кроликов, получавших левофлоксацин в дозе 150 мг/кг перорально в растворе-носителе.

Выбор данных препаратов для проведения исследования обусловлен высокой частотой их использования в клинической практике [2].

Препараты вводили на корень языка с помощью интродюсера в дозе 150 мг/кг. Эквивалентная доза для человека равна 50 мг/кг с учетом коэффициента межвидового пересчета (3,1) [18] и значительно превышает среднюю терапевтическую (~7 мг/кг). Использование высоких дозировок объясняется необходимостью эффективного моделирования токсичности фторхинолонов в эксперименте на лабораторных животных. Подобный подход использовали С. Förster [19], R. Stahlmann [14], К. Pfister [13].

Кровь для выполнения биохимического анализа забирали из ушной вены на 15-е сутки эксперимента в вакуумные пробирки с активатором коагуляции и разделительным гелем для отбора сыворотки и в пробирки с гепарином лития для отбора плазмы. Сыворотку и плазму отделяли путем центрифугирования при 3000 об/мин в течение 15 минут.

В сыворотке крови определяли следующие биохимические параметры:

1. Концентрация альбумина;
2. Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ);
3. Концентрация креатинина;
4. Активность креатинфосфокиназы (КФК-МВ);
5. Концентрация матриксной металлопротеи-

назы 9 типа (matrixmetalloproteinase 9, MMP-9);

6. Концентрация магния (измерялась также в плазме крови).

Содержание альбумина определяли колориметрически с бромкрезоловым зеленым, использовали набор «АЛЬБУМИН-ОЛЬВЕКС» (ООО «ОЛЬВЕКС ДИАГНОСТИКУМ», Россия). Принцип метода: в слабокислой среде альбумин образует комплекс с бромкрезоловым зеленым, интенсивность окраски которого измеряется фотометрически на длине волны 628 нм.

Активность АЛТ определяли на автоматическом биохимическом анализаторе кинетическим ферментным методом с помощью набора «АЛТ-ОЛЬВЕКС» (ООО «ОЛЬВЕКС ДИАГНОСТИКУМ», Россия). В основе метода лежит трансаминирование АЛТ аланина и альфа-кетоглутарата с образованием пировиноградной кислоты, в дальнейшем восстанавливаемой лактатдегидрогеназой до молочной кислоты при участии НАДН₂. Скорость утилизации НАДН₂ пропорциональна активности АЛТ и определяется по снижению оптической плотности среды при длине волны 340 нм.

Содержание креатинина измеряли псевдокинетическим методом по реакции Яффе с помощью набора «КРЕАТИНИН-ОЛЬВЕКС» (ООО «ОЛЬВЕКС ДИАГНОСТИКУМ», Россия). Принцип метода: в щелочной среде креатинин образует комплекс с пикриновой кислотой, интенсивность окраски которого измеряется фотометрически при длине волны 505 нм, скорость его образования пропорциональна содержанию креатинина.

Активность КФК-МВ определяли на автоматическом анализаторе ферментным кинетическим иммунологическим методом с помощью набора реагентов «КРЕАТИНКИНАЗА-МВ-ФРАКЦИЯ-ОЛЬВЕКС» (ООО «ОЛЬВЕКС ДИАГНОСТИКУМ», Россия). В основе метода – определение остаточной активности КФК после ингибирования М-субъединицы при помощи специфических антител в реакции образования восстановленной формы НАДФН₂ с участием гексокиназы и глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы. Активность КФК-МВ прямо пропорциональна скорости протекания реакции, определяемой по возрастанию оптической плотности среды на длине волны 340 нм.

Сывороточное содержание ММП-9 определяли при помощи иммунофлуоресцентного анализа с использованием магнитных микросфер по Xmap-технологии и мультиплексного анализатора Lumineх 200 с программным обеспечением xPONENT. Использовали тест-системы Invitrogen (eBioscience).

Содержание магния в сыворотке и плазме крови измеряли ручным фотометрическим методом с помощью набора «Магний-Ново (вариант 2)» (АО «Вектор-Бест», Россия). Использован спектрофотометр Lekі SS2107U» (MEDIORA OY, Финляндия). В основе метода – фотометрическое измерение интенсивности окраски комплекса магния с кси-

лидиловым синим в слабощелочной среде при длине волны 546 нм в кюветах на 546 нм. Мешающее влияние кальция устраняется маскировкой этиленгликольтетраацетатом.

Статистическую обработку данных выполняли в программе Statistica 13.0. Нормальность распределения значений исследуемых биохимических параметров была подтверждена с помощью критерия Шапиро – Уилка, а однородность их дисперсий между группами – с помощью критерия Брауна – Форсайта, в связи с чем данные представлялись как среднее (стандартное отклонение), а для проверки гипотез использовали параметрические критерии. Различия признаков между тремя группами анали-

зировали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), попарное сравнение с контрольной группой проводили критерием Даннета. Различия считались значимыми при $p < 0,050$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки токсического действия препаратов определяли уровень альбумина как показателя синтетической функции печени, АЛТ как маркера цитолитического поражения печени, креатинина как показателя функции почек, КФК-МВ как маркера кардиотоксичности, ММР-9 как показателя деструкции соединительной ткани. Содержание магния оценивали в сыворотке и плазме крови. Результаты биохимического анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты биохимического исследования крови: среднее (стандартное отклонение)

Параметр	Контроль $n = 6$	Ципрофлоксацин $n = 7$	Левифлоксацин $n = 7$	p		
				КЦЛ*	КЦ*	КЛ*
Альбумин, г/л	29,11 (2,42)	28,45 (1,80)	28,22 (1,89)	0,742	0,802	0,679
АЛТ, ЕД/л	31,14 (9,46)	37,54 (14,09)	33,76 (4,77)	0,562	0,463	0,867
Креатинин, мкмоль/л	118,00 (11,93)	121,81 (11,93)	119,43 (16,09)	0,886	0,843	0,976
КФК-МВ, ЕД/л	587,41 (313,76)	623,18 (193,21)	246,24 (174,50)	0,026**	0,951	0,044**
ММР-9, нг/мл	38,10 (16,04)	70,17 (20,88)	63,87 (22,00)	0,027**	0,019**	0,070
Магний сыворотки, ммоль/л	1,18 (0,28)	0,99 (0,22)	1,01 (0,12)	0,336	0,278	0,324
Магний плазмы, ммоль/л	0,96 (0,18)	0,95 (0,15)	0,83 (0,18)	0,343	0,999	0,347

Примечание: * Статистическая значимость различий: p (КЦЛ) – сравнение трех групп (дисперсионный анализ); p (КЦ), p (КЛ) – сравнение группы ципрофлоксацина и левифлоксацина соответственно с контролем (критерий Даннета); ** Значимое различие при $p < 0,050$

Использование фторхинолонов не сопровождалось изменениями сывороточных уровней альбумина, активности АЛТ, креатинина. У кроликов, получавших левифлоксацин, были зарегистрированы в 2,0–2,5 раза меньшие значения активности КФК-МВ, чем у контрольных животных.

Применение фторхинолонов сопровождалось увеличением сывороточной концентрации ММР-9 до 1,5–2,0 раза по сравнению с контролем, однако статистической значимости различия достигли

только в группе ципрофлоксацина.

Сывороточные и плазменные концентрации магния не изменились при использовании обоих фторхинолонов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературных источниках приводятся различающиеся нормальные значения значений некоторых исследованных биохимических параметров сыворотки кроликов (табл. 2). Аналогичных уровней активности КФК-МВ и концентрации ММР-9 найдено не было.

Таблица 2

Значения биохимических показателей лабораторных кроликов по данным литературы

Параметр	L.Yu et al. [20]	S.T. Wolford et al. [21]	C. Leineweber et al. [22]	C.D. Hewitt et al. [11]	J. Hein. et al. [23]	T.B. Абрашова с соавт. [24]
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	-

В настоящем исследовании сывороточная концентрация альбумина и активность АЛТ при применении обоих фторхинолонов не изменялись по

сравнению с контролем. Уровень АЛТ находился в пределах нормального диапазона, содержание альбумина было ниже приведённых в табл. 2 значе-

ний, однако оно не различалось между группами. В когортном исследовании [12] показано повышение риска острого повреждения печени в 2,32 раза (95 % доверительный интервал: 1,01–5,35) по сравнению с амоксициллином, использованным в качестве контроля. Между тем, исследователи отмечают, что абсолютный риск у конкретного пациента низок, что объясняет отсутствие биохимических признаков повреждения печени в группе экспериментальных кроликов небольшого размера.

Сывороточное содержание креатинина также находилось в пределах нормального диапазона, то есть нефротоксическое действие исследованных фторхинолонов не было выявлено. В исследовании [25] левофлоксацин, вводимый кроликам в дозе 120 мг/кг/сут в течение 10 суток, также не вызвал значимых изменений почечной функции и морфологии.

В исследовании A.Z. Mirakabadi и A. Sarzaem уровень КФК-МВ у кроликов до введения экспериментального препарата варьировал от 191,41 (86,26) до 201,11 (84,31) ЕД/л в разных группах [26]. В работе Z. Zhao с сравт. активность КФК-МВ у интактных кроликов составила 220,4 (52,9) ЕД/л [27]. Активность КФК-МВ у контрольных животных в работе A.M. Abdelrady с соавт. составила в среднем 201,09 (12,80) ЕД/л [28]. В настоящем исследовании активность КФК-МВ у кроликов группы контроля и ципрофлоксацина была выше, чем в приведённых источниках, однако, не более, чем в 2–3 раза, что не является диагностически значимым.

В работе A.M. Abdelrady и соавт. описано повышение активности КФК-МВ при применении фторхинолонов у крыс в эквивалентной дозе (300 мг/кг) в среднем в 2,98 и 4,52 раза в случае использования левофлоксацина и ципрофлоксацина соответственно [28]. В исследовании K. Pispirigos и K. Chrysanthopoulos ципрофлоксацин также вызывал дозозависимое увеличение активности КФК-МВ у крыс [29]. Между тем, в настоящей работе применение левофлоксацина ассоциировалось с более низкой активностью КФК-МВ в сравнении с контрольными животными. Подобные наблюдения не представлены в литературе, однако снижение

активности КФК-МВ не считается диагностически значимым.

Применение фторхинолонов сопровождалось ростом содержания ММР-9 в сыворотке, что может свидетельствовать о деструкции соединительной ткани. Активация ММР считается одним из ключевых механизмов повреждения аорты при терапии фторхинолонами [30,31], причём наибольшее значение имеют ММР-1, 2, 3, 9, 12, 13, 14 [32]. Увеличение экспрессии ММР на фоне применения фторхинолонов наблюдалось также и в сухожилиях [33]. Установлено, что наиболее выраженное активирующее действие на ММР оказывает ципрофлоксацин [34], что было продемонстрировано также и в настоящем исследовании.

Сывороточные и плазменные концентрации магния не изменялись на фоне применения обоих препаратов. Аналогичный результат был получен в работе, где офлоксацин не снижал сывороточные и тканевые уровни магния [35]. Известно, что клинические проявления дефицита магния ассоциируется не с гипомagneмией, а со сниженным его содержанием в тканях [36], где находится основная часть всего организменного пула Mg^{2+} [37]. Кроме того, в организме существуют системы, поддерживающие неизменным содержание магния в крови [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В эксперименте на лабораторных кроликах не было обнаружено биохимических признаков гепато-, нефро- и кардиотоксического действия ципрофлоксацина и левофлоксацина, применяемых в дозах 150 мг/кг в течение 14 суток. Анализ сыворотки и плазмы крови не показал нарушения обмена магния в организме под действием фторхинолонов. Между тем, продемонстрирована способность ципрофлоксацина и, в меньшей степени, левофлоксацина, увеличивать содержание в сыворотке матричной металлопротеиназы 9 типа, что говорит об активном процессе повреждения соединительной ткани. Данная экспериментальная модель может быть использована для исследования способов профилактики токсического действия фторхинолонов по отношению к соединительнотканым структурам организма.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Источник финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено на заседании Локального этического комитета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 25.10.2019).

Информированное согласие не требуется.

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

This work was financially supported by Ural State Medical University

Ethical expertise

The study was approved by the local Ethics Committee of the Ural State Medical University (No. 2 of 25.10.2019).

Informed consent is not applicable.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Hooper DC, Wolfson JS. The fluoroquinolones: pharmacology, clinical uses, and toxicities in humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985;28(5):716–721. <https://doi.org/10.1128/AAC.28.5.716>.
2. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К. Ограничения на применение фторхинолонов при неосложненных инфекциях и проблемы безопасности. Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2017;19(3):208–213. Ushkalova EA, Zyryanov SK. Restrictions on the use of fluoroquinolones in uncomplicated infections and safety concerns. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya terapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Therapy.* 2017;19(3):208–213.
3. Gorelik E, Masarwa R, Perlman A et al. Fluoroquinolones and cardiovascular risk: a systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. *Drug Saf.* 2019;42(4):529–538. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0751-2>.
4. Liu X, Ma J, Huang L et al. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(44). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008273>.
5. Alves C, Mendes D, Marques FB. Fluoroquinolones and the risk of tendon injury: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(10):1431–1443. <https://doi.org/10.1007/S00228-019-02713-1>.
6. Yu PH, Hu CF, Liu JW et al. The incidence of collagen-associated adverse events in pediatric population with the use of fluoroquinolones: a nationwide cohort study in Taiwan. *BMC Pediatr.* 2020;20(1). <https://doi.org/10.1186/S12887-020-1962-0>.
7. Tomé AM, Filipe A. Quinolones: Review of psychiatric and neurological adverse reactions. *Drug Saf.* 2011;34(6):465–488. <https://doi.org/10.2165/11587280-000000000-00000>.
8. Owens RC. Fluoroquinolone-associated dysglycemias: a tale of two toxicities. *Pharmacotherapy.* 2005;25(10):1291–1295. <https://doi.org/10.1592/phco.2005.25.10.1291>.
9. Изможерова Н.В., Попов А.А., Бахтин В.М., Маркова Е.В. Поражение аорты при терапии фторхинолонами. Безопасность и риск фармакотерапии. 2021;9(2):69–74. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-2-69-74>. Izmozherova N.V., Popov A.A., Bakhtin V.M., Markova E.V. Fluoroquinolone-Induced Aortic Injury. *Safety and Risk of Pharmacotherapy = Bezopasnost' i risk farmakoterapii.* 2021;9(2):69–74. (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-2-69-74>.
10. Fralick M, Holbrook A. Oral fluoroquinolone was linked to mitral and aortic regurgitation compared with amoxicillin or azithromycin. *Ann Intern Med.* 2020;172(2):JC10. <https://doi.org/10.7326/ACPJ202001210-010>.
11. Bird ST, Etminan M, Brophy JM et al. Risk of acute kidney injury associated with the use of fluoroquinolones. *CMAJ.* 2013;185(10). <https://doi.org/10.1503/CMAJ.121730>.
12. Nibell O, Svanström H, Inghammar M. Oral Fluoroquinolone Use and the Risk of Acute Liver Injury: A Nationwide Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2022;74(12):2152–2158. <https://doi.org/10.1093/CID/CIAB825>.
13. Pfister K, Mazur D, Vormann J, Stahlmann R. Diminished ciprofloxacin-induced chondrotoxicity by supplementation with magnesium and vitamin E in immature rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(3):1022–1027. <https://doi.org/10.1128/AAC.01175-06>.
14. Stahlmann R, Forster C, Shakibaei M et al. Magnesium deficiency induces joint cartilage lesions in juvenile rats which are identical to quinolone-induced arthropathy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(9):2013–2018. <https://doi.org/10.1128/AAC.39.9.2013>.
15. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. с соавт. Антибиотикотерапия провоцирует дефицит магния. Что делать? Фарматека. 2016;14(327):6–13. Gromova OA, Torshin IYU, Limanova OA et al. Antibacterial therapy provokes development of magnesium deficiency. What is to be done? *Farmateka = Pharmateca.* 2016;14(327):6–13.
16. 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>. 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>.
17. Пузанов В.А., Ивушкина Л.В., Прийма К.П., Сахарова О.С. Ретроспективный анализ распространенности микро-организмов, резистентных к критически важным антибактериальным препаратам. Уральский медицинский журнал. 2018;8(163):107–112. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.05.66>. Puzanov VA, Ivushkina LV, Priyma KP, Sakharova OS. Retrospective analysis of the performance of microorganisms resistant to critically important antibacterial drugs. *Ural Medical Journal.* 2018;(8):107–112. (In Russ.). <https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.05.66>.
18. Гуськова Т.А., Хохлов А.Л., Романов Б.К. с соавт. Безопасность Лекарств: От Доклиники к Клинике. Москва–Ярославль: ООО «Фотолайф». 2018. с. 81. Gus'kova TA, Khokhlov AL, Romanov BK et al. Drug Safety: From Preclinic to Clinic. Moscow–Yaroslavl: Photolife LLC. 2018. pp. 81.
19. Förster C, Schwabe R, Lozo E et al. Quinolone-induced arthropathy: Exposure of magnesium-deficient aged rats or immature rats, mineral concentrations in target tissues and pharmacokinetics. *Arch Toxicol.* 1997;72(1):26–32. <https://doi.org/10.1007/s002040050464>.
20. Yu L, Pragay DA, Chang D, Wicher K. Biochemical parameters of normal rabbit serum. *Clin Biochem.* 1979;12(3):83–87. [https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(79\)80071-5](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(79)80071-5).
21. Wolford ST, Schroer RA, Gohs FX et al. Reference range data base for serum chemistry and hematology values in laboratory animals. *J Toxicol Environ Health.* 1986;18(2):161–188. <https://doi.org/10.1080/15287398609530859>.
22. Leineweber C, Müller E, Marschang RE. Blood reference intervals for rabbits (*Oryctolagus cuniculus*)

- from routine diagnostic samples. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*. 2018;46(6):393–398. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1677403>.
23. Hein J, Hartmann K. Labordiagnostische Referenzbereiche bei Kaninchen. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*. 2003;31(5):321–328. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1622371>.
24. Абрашова Т.В., Гущин Я.А., Ковалева М.А. с соавт. СПРАВОЧНИК. Физиологические, Биохимические и Биометрические Показатели Нормы Экспериментальных Животных. СПб ; Изд-во «ЛЕМА» : 2013. С. 45–57.
Abrashova TV, Gushchin YaA, Kovaleva MA et al. DIRECTORY. Physiological, Biochemical and Biometric Indicators of the Norm of Experimental Animals. St. Petersburg ; Publishing house LEMA : 2013. pp. 45–57. (In Russ.).
25. Inage F, Kato M, Yoshida M et al. Lack of nephrotoxic effects of the new quinolone antibacterial agent levofloxacin in rabbits. *Arzneimittelforschung*. 1992;43(43A):395–397.
26. Mirakabadi AZ, Sarzaeem A. Level of Serum Enzymes and Electrocardiogram in Healthy Rabbits after Injection of ICD-85 as an Anticancer Agent. *Iran Biomed J*. 2015;19(4):206–213. <https://doi.org/10.7508/IBJ.2015.04.003>.
27. Zhao Z, Chen Y, Wu B et al. Study of necrotic apoptosis by pulsed electric field ablation in rabbit left ventricular myocardium. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9. <https://doi.org/10.3389/FCVM.2022.1012020>.
28. Abdelrady AM, Zaitone SA, Farag NE et al. 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. *Biomed Pharmacother*. 2017;92:196–206. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.049>.
29. Pispirigos K, Chrysanthopoulos K. Evaluation of cardiac subacute toxicity of ciprofloxacin in rats using serum biochemical parameters. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res*. 2001;51(7):582–587. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300083>.
30. Bennett AC, Bennett CL, Witherspoon BJ, Knopf KB. 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. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(11):1055–1063. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1665022>.
31. Guzzardi DG, Teng G, Kang S et al. Induction of human aortic myofibroblast-mediated extracellular matrix dysregulation: A potential mechanism of fluoroquinolone-associated aortopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157(1):109–119.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.08.079>.
32. Rabkin SW. The Role Matrix Metalloproteinases in the Production of Aortic Aneurysm. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147:239–265. <https://doi.org/10.1016/BS.PMBTS.2017.02.002>.
33. Tsai WC, Hsu CC, Chen CPC et al. Ciprofloxacin up-regulates tendon cells to express matrix metalloproteinase-2 with degradation of type I collagen. *J Orthop Res*. 2011;29(1):67–73. <https://doi.org/10.1002/JOR.21196>.
34. Gopalakrishnan C, Bykov K, Fischer MA et al. Association of fluoroquinolones with the risk of aortic aneurysm or aortic dissection. *JAMA Intern Med*. 2020;180(12):1596–1605. <https://doi.org/10.1001/JAMAINTERNMED.2020.4199>.
35. Lozo E, Riecke K, Schwabe R et al. Synergistic effect of ofloxacin and magnesium deficiency on joint cartilage in immature rats. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(6):1755–1759. <https://doi.org/10.1128/AAC.46.6.1755-1759.2002>.
36. Трисветова Е.Л. Дефицит магния и сердечно-сосудистые заболевания: время действовать. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;10(1):99–105. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-1-99-105>.
Trisvetova EI. Magnesium deficiency and cardiovascular diseases: time to act. *Rational Pharmacother Cardiol*. 2014;10(1):99–105. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-1-99-105>.
37. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. с соавт. О диагностике дефицита магния. Часть 1. *Архивъ внутренней медицины*. 2014;2(16):5–10.
Gromova OA, Kalacheva AG, Torshin IYu et al. On the diagnosis of magnesium deficiency. Part 1. *Archives of Internal Medicine* = *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2014;2(16):5–10.

Сведение об авторах

Надежда Владимировна Изможерова

– доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, nadezhda_izm@mail.ru, ORCID 0000-0001-7826-9657

Владимир Викторович Базарный

– доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель отдела общей патологии и гистологической лаборатории, vlad-bazarny@yandex.ru, ORCID 0000-0003-0966-9571

Виктор Михайлович Бахтин

– ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, bakhtin.v95@mail.ru, ORCID 0000-0001-7907-2629

Information about the authors

Nadezhda V. Izmozherova

– Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, nadezhda_izm@mail.ru, ORCID 0000-0001-7826-9657

Vladimir V. Bazarnyi

– Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher, Head of the Department of General Pathology and the Histology Laboratory, vlad-bazarny@yandex.ru, ORCID 0000-0003-0966-9571

Viktor M. Bakhtin

– Assistant at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, bakhtin.v95@mail.ru, ORCID 0000-0001-7907-2629

Лариса Георгиевна Полушина

– кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела общей патологии и гистологической лаборатории, polushina-larisa@bk.ru, ORCID 0000-0002-4921-7222

Арина Юрьевна Максимова

– младший научный сотрудник отдела общей патологии и гистологической лаборатории, oreshek92@list.ru, ORCID 0000-0001-8412-4315

Larisa G. Polushina

– Ph.D. in medicine, Senior Researcher of the Department of General Pathology and the Histology Laboratory, polushina-larisa@bk.ru, ORCID 0000-0002-4921-7222

Arina Yu. Maksimova

– Researcher of the Department of General Pathology and the Histology Laboratory, oreshek92@list.ru, ORCID 0000-0001-8412-4315

Статья поступила в редакцию 12.04.2023; одобрена после рецензирования 22.05.2023; принята к публикации 03.07.2023.

The article was submitted 12.04.2023; approved after reviewing 22.05.2023; accepted for publication 03.07.2023.