

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ФТОРХИНОЛОНОВ

**О.И. Авдеева\***, кандидат фармацевтических наук,  
**М.Н. Макарова**, доктор медицинских наук, **В.Г. Макаров**, доктор медицинских наук,  
**Д.В. Шубин**, **М.С. Симановская**, **П.В. Буренков**  
НПО «Дом Фармации», Российская Федерация, 188663,  
Ленинградская обл., Всеволожский район, городской поселок Кузьмолровский, 245

**Введение.** Бактерицидный эффект фторхинолонов обусловлен ингибированием жизненно важных ферментов микробной клетки – ДНК-гиразы и топоизомеразы-IV, вследствие чего нарушается синтез ДНК. Данные по токсичности разных поколений фторхинолонов разрознены и не дают полного представления о соотношении польза–риск у представителей разных поколений.

**Цель исследования** – изучение токсичности некоторых представителей группы фторхинолонов II, III и IV поколений, оценка их безопасности при однократном и многократном введении.

**Материал и методы.** Изучены следующие препараты группы фторхинолонов: ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин (в разных лекарственных формах). Исследования проводили на самцах и самках аутбредных крыс массой 200–300 г. Препараты вводили внутрижелудочно и внутривенно. В ходе экспериментов регистрировали массу тела животных и массу отдельных органов, определяли гематологические и биохимические показатели, проводили гистологические исследования. Индивидуальное поведение крыс изучали в тесте «Открытое поле».

**Результаты.** Моксифлоксацин (IV поколение) обладает статистически значимыми менее выраженными токсическими свойствами относительно основных органов/тканей-мишеней (центральная нервная система, почки и печень). При однократном применении фторхинолоны II, III и IV поколений эквитоксичны. При многократном введении фторхинолоны IV поколения обладают менее выраженными токсическими свойствами, чем представители II и III поколений.

**Заключение.** Доклиническая оценка токсичности при однократном и многократном введении представителей фторхинолонов различных поколений показала, что фторхинолоны – малотоксичные соединения, оказывают токсические эффекты на организм лабораторных животных в дозах, значительно превышающих терапевтические, как при внутрижелудочном, так и при внутривенном введении.

**Ключевые слова:** фторхинолоны, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, токсичность.

E-mail: avdeeva.oi@doclinika.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Фторхинолоны, ингибируя 2 жизненно важных фермента микробной клетки – ДНК-гиразу (топоизомеразу-II) и топоизомеразу-IV, нарушают синтез ДНК. Этим свойством обусловлен их бактерицидный эффект [1–3]. Фторхинолоны II поколения действуют преимущественно на ДНК-гиразу. Они обладают повышенной активностью в отношении пневмококка, пенициллинрезистентных штаммов стафилококков, атипичных возбудителей. Фторхинолоны III–IV поколений вместе с ингибированием ДНК-гиразы и блокадой ее суперспирализации действуют на топоизомеразу-IV, вследствие чего значительно расширяется спектр их эффективности в отношении микроорганизмов.

Данные по токсичности разных поколений фторхинолонов разрознены и не дают полного представления о соотношении польза–риск у представителей разных поколений.

Цель исследования – изучение токсичности некоторых представителей группы фторхинолонов II,

III и IV поколений, оценка их безопасности при однократном и многократном внутрижелудочном и внутривенном введении аутбредным крысам.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе проведенных исследований изучали противомикробные препараты II–IV поколений фторхинолонов в разных лекарственных формах: ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин (табл. 1).

Эксперименты проводили на самцах и самках аутбредных крыс, получавших исследуемые препараты в соответствии с клиническим использованием фторхинолонов – внутрижелудочно (аналог перорального применения) и внутривенно.

Животные содержались в стандартных условиях вивария. Масса животных к моменту начала каждого эксперимента составляла 200–300 г. Количество животных в каждом эксперименте было достаточным для статистической обработки полученных данных и минимальным относительно биоэтических принципов.

С целью оценки токсичности при однократном введении препараты животным вводили однократно,

при выборе доз руководствовались данными литературы о среднелетальных дозах ( $LD_{50}$ ) для изучаемых препаратов, а также принципами OECD [1]. В каждой группе было по 5 крыс каждого пола. В экспериментах по изучению токсичности при многократном введении (субхроническая токсичность) препараты вводили многократно, внутривенно и внутривенно, в течение 14 дней. В каждой группе было по 10 крыс каждого пола.

В ходе экспериментов по изучению токсичности массу тела животных регистрировали непосредственно перед началом исследования, а далее – еженедельно. Индивидуальное поведение каждой крысы изучали в тесте «Открытое поле» на 14-й день во всех экспериментах. Для анализа гематологических показателей при многократном введении препаратов на 14-й день осуществляли забор крови из хвостовой вены. Все эксперименты проводились в соответствии с требованиями Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств и принципами GLP ОЭСР [2, 3].

Плановую эвтаназию выполняли на 15-й день исследования, помещая животного в  $CO_2$ -камеру, далее проводили некропсию с последующим макроскопическим анализом внутренних органов. Параллельно с этим взвешивали внутренние органы для вычисления процентного соотношения массы каждого органа к массе тела данного животного. В экспериментах по изучению токсичности при многократном введении на 15-й день проводили забор крови из полостей сердца для оценки биохимических показателей, а также забор органов для гистологического исследования [2]. Для гистологической обработки ткани внутренних органов очищали, заливали в парафин, нарезали, окрашивали гематоксилином и эозином и микрофотографировали.

Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения пакета статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Различия были определены при 0,05 уровне значимости.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты исследований токсичности при однократном введении, максимально переносимые дозы (МПД) для всех препаратов значительно превышают высшие терапевтические дозы (ВТД). В ходе проведения экс-

периментов были отмечены основные клинические симптомы интоксикации: тонические судороги скелетной мускулатуры конечностей и туловища животных, мидриаз, птоз верхнего века, снижение тонуса скелетной мускулатуры и угнетение дыхания (табл. 2). Симптомы интоксикации не зависели от пути введения препаратов, однако после внутривенного введения картина развивалась в течение 5–10 мин и полностью купировалась через 2–3 ч, а после внутривенного введения соответственно – в течение 30–60 мин и через 6–8 ч.

В ходе изучения токсичности при однократном введении фторхинолонов были зарегистрированы летальные эффекты в группах животных, получавших препараты внутривенно в максимальных экспериментальных дозах. Летальность составила не более 10% особей без существенных разделений по полу. Причиной гибели животных во всех случаях послужила острая сердечная недостаточность. После однократного внутривенного введения исследуемых препаратов летальных эффектов зарегистрировано не было. Опубликованные и экспериментальные данные о токсичности исследуемых препаратов при однократном введении представлены в табл.3.

Токсические эффекты при однократном внутривенном и внутривенном введении представителей различных поколений фторхинолонов были сопоставимы, что позволило отнести препараты к умеренно опасным веществам по классификации ГОСТ 12.1.007-76 [7, 8]; к 5-му классу токсичности по GHS [8, 9]; IV классу токсичности (малотоксичные вещества) по классификации Hodge и Sterner [10]. Таким образом, по результатам токсикометрии представители разных поколений фторхинолонов эквитоксичны.

Таблица 1

### ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ ФТОРХИНОЛОНОВ

Группа фторхинолонов	Наименование препарата	Лекарственная форма	Производитель
II поколение	Ципрофлоксацин	Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл	КРКА д.д. Ново место, Словения
	Ципринол® (ципрофлоксацин)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 750 мг	
III поколение	Левифлоксацин-Тева	Раствор для инфузий, 5 мг/мл	Тева, Израиль
	Хайлефлокс® (Левифлоксацин)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 750 мг	«Хайгланс Лаборатория Pvt. Ltd.», Индия
IV поколение	Моксифлоксацин	Раствор для инфузий, 1,6 мг/мл	«Байер Шеринг Фарма АГ.», Германия
	Авелокс® (Моксифлоксацин)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг	

**ПРОЯВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ ФТОРХИНОЛОНОВ**

Исследуемый препарат	Максимальная исследованная доза, кратная ВТД	Частота встречаемости клинических симптомов, %				
		тонические судороги скелетной мускулатуры	мидриаз	птоз верхнего века	снижение тонуса скелетной мускулатуры	угнетение дыхания, одышка
<i>Внутривенное введение</i>						
Ципрофлоксацин	5 ВТД (300 мг/кг), n=10	20 (15÷25)	25(20÷30)	25(20÷30)	80 (75÷85)*	10 (5÷15)
Левифлоксацин	6 ВТД (240 мг/кг), n=10	20 (15÷25)	20(15÷25)	15(10÷20)	50 (40÷60)	10 (5÷15)
Моксифлоксацин	15 ВТД (150 мг/кг), n=10	10 (0÷15)	15(10÷20)	15(10÷20)	30 (25÷35)	5 (0÷10)
<i>Внутрижелудочное введение</i>						
Ципрофлоксацин	20ВТД (2500 мг/кг), n=10	10(5÷15)	0(0÷0)	0(0÷0)	45(40÷50)*	10(5÷15)
Левифлоксацин	38ВТД (2500 мг/кг), n=10	5(0÷10)	0(0÷0)	0(0÷0)	30(25÷35)	5(0÷10)
Моксифлоксацин	50ВТД (2500 мг/кг), n=10	0(0÷0)	0(0÷0)	0(0÷0)	10(5÷15)	0(0÷0)

*Примечания.* \* – различия статистически значимы по сравнению с группой животных, получавших моксифлоксацин при соответствующем пути введения (p<0,05, точный критерий Фишера); данные не подчинялись закону нормального распределения.

Анализ динамики массы тела животных и оценка их индивидуального поведения не показали статистически достоверных отличий от показателей в контрольных группах в исследованиях токсичности фторхинолонов II–IV поколений ни после однократного, ни на фоне многократного внутривенного и внутрижелудочного введения.

Выбор экспериментальных доз для изучения токсичности при многократном введении был основан на данных по максимальным переносимым дозам (МПД), установленным в экспериментах по изучению острой токсичности, а также по данным литературы о высших терапевтических дозах (ВТД) изучаемых препаратов. Кроме того, выбор доз при

внутривенном введении был ограничен предельно допустимыми объемами при внутривенном введении [11].

Препараты были исследованы в дозах, вызывающих токсические эффекты, но не приводящие к гибели животных (табл. 4). В связи с разной активностью действующих веществ препаратов, а значит, и разными значениями ВТД, но сопоставимыми значениями МПД, а также разным содержанием действующих веществ в единице лекарственной формы, препараты были протестированы в разных дозах в отношении их кратности ВТД.

Оценка гематологических показателей крови в исследованиях по изучению токсичности при много-

кратном введении фторхинолонов всех поколений выявила единичные случаи лейкопении, что, с учетом данных литературы [12], свидетельствует о слабом токсическом действии данной группы препаратов на систему крови и механизмы лейкопоэза.

Оценка биохимических показателей крови в исследованиях по изучению токсичности при многократном введении фторхинолонов всех поколений выявила статистически достоверное повышение активности печеночных трансаминаз в группах животных, получавших исследуемые препараты в максимальных дозах (табл. 5). Данный

**ТОКСИЧНОСТЬ ФТОРХИНОЛОНОВ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ ПРЕПАРАТА**

Таблица 3

Исследуемый препарат	Максимальная исследованная доза, кратная ВТД	Данные литературы	Экспериментальные данные
		ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	максимальная переносимая доза, мг/кг
<i>Внутривенное введение</i>			
Ципрофлоксацин	5 ВТД (300 мг/кг)	207 [4]	250 (237÷263), n=10
Левифлоксацин	6 ВТД (240 мг/кг)	Нет данных	180 (163÷197), n=10
Моксифлоксацин	15 ВТД (150 мг/кг)	Нет данных	120 (108÷132), n=10
<i>Внутрижелудочное введение</i>			
Ципрофлоксацин	20 ВТД (2500 мг/кг)	>2000 [4]	>2500
Левифлоксацин	38 ВТД (2500 мг/кг)	1478 [5]	>2500
Моксифлоксацин	50 ВТД (2500 мг/кг)	1320 [6]	>2500

*Примечание.* Статистически значимых различий между препаратами не установлено (точный критерий Фишера).

токсический эффект наблюдался во всех экспериментах, что явно указывает на токсическое влияние фторхинолонов на печень. Кроме того, выявили статистически значимые по сравнению с показателями в контрольных группах повышения уровней креатинина и мочевины в сыворотке крови животных, что свидетельствует о нефротоксичности изучаемых препаратов. Однако выявленные в эксперименте признаки гепато- и нефротоксичности можно признать слабовыраженными, так как другие маркеры токсического влияния на печень и почки (уровень билирубина, общего белка и т.д.) не изменились под действием введения препаратов.

Данные эксперимента соответствуют результатам, полученным другими авторами. В работах Guzmán, Basaran, Patterson и Krasula (1991–1999) также была описана нефротоксичность изучаемой группы препаратов, в частности отмечено накопление липофусцина в почках подопытных животных, признаки интерстициального нефрита [13–16]. Кроме того, было указано, что печень является органом-мишенью при введении фторхинолонов [13, 15].

Таким образом, при сравнении фторхинолонов разных поколений было установлено, что препарат IV поколения (моксифлоксацин) обладает статистически значимой меньшей токсичностью, чем фторхинолон II поколения (ципрофлоксацин). Статистически значимых различий между группами моксифлоксацин и левофлоксацин, а также между группами левофлоксацин и ципрофлоксацин не выявлено.

Макроскопическое исследование внутренних органов животных, получавших препараты многократно, выявило единичные случаи диффузных изменений почек в эксперименте по изучению токсичности при многократном введении ципрофлоксацина в максимальной дозе, что отразилось на коэффициентах массы данного органа (произошло увеличение). При макроскопическом исследовании органов животных, получавших многократно левофлоксацин и моксифлоксацин, не выявили отличий от показателей в контрольных группах.

Гистологическое исследование органов в экспериментах по изучению токсичности при многократном введении фторхинолонов выявило следующие изменения: в почках – признаки межпочечного нефрита, острой тубулопатии, в печени – признаки зернистой дистрофии гепатоцитов, мононуклеарной инфильтрации портальных трактов, в толстом отделе кишечника – признаки формирования продуктивного колита, в надпочечниках – единичные случаи узелковой гиперплазии. Изменения обнаружены только у животных, получавших фторхинолоны в максимальных исследованных дозах (табл. 6).

Таблица 4

**МАКСИМАЛЬНЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДОЗЫ ФТОРХИНОЛОНОВ, ИССЛЕДОВАННЫЕ ПРИ МНОГОКРАТНОМ (14-дневном) ВВЕДЕНИИ**

Препарат	Внутривенно, мг/кг	Внутрижелудочно, мг/кг
Ципрофлоксацин	3 ВТД (192)	5 ВТД (625)
Левофлоксацин	3 ВТД (120)	10 ВТД (650)
Моксифлоксацин	10 ВТД (60)	10 ВТД (500)

Таблица 5

**БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ЖИВОТНЫХ ПРИ МНОГОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ ФТОРХИНОЛОНОВ**

Исследуемый препарат	Максимальная исследованная доза, кратная ВТД	Увеличение показателей, %*			
		аланинаминотрансфераза, Е/л	аспартатаминотрансфераза, Е/л	креатинин, мкмоль/л	мочевина, ммоль/л
<i>Внутривенное введение</i>					
Ципрофлоксацин	3 ВТД (192 мг/кг), n=20	44 (41÷47)	42 (39÷45) <sup>#</sup>	55(50÷60) <sup>#</sup>	32 (29÷35)
Левофлоксацин	3 ВТД (120 мг/кг), n=20	38 (34÷42)	35 (30÷40)	47 (45÷49)	34 (31÷37)
Моксифлоксацин	10 ВТД (60 мг/кг), n=20	26 (22÷30)	19 (16÷22)	29 (25÷33)	22 (20÷24)
<i>Внутрижелудочное введение</i>					
Ципрофлоксацин	5 ВТД (625 мг/кг), n=20	24 (22÷26) <sup>#</sup>	26 (23÷29) <sup>#</sup>	40(36÷44) <sup>#</sup>	33(30÷36) <sup>#</sup>
Левофлоксацин	10 ВТД (650 мг/кг), n=20	15 (13÷17)	17 (14÷20)	28 (23÷33)	30(27÷33)
Моксифлоксацин	10 ВТД (500 мг/кг), n=20	10 (8÷12)	12 (10÷14)	17 (15÷19)	14(11÷17)

**Примечание.** \* – приведенные значения отображают прирост показателей в среднем в процентах от контрольной группы для каждого показателя для данного вида животных; <sup>#</sup> – различия статистически значимы в сравнении с группой животных, получавших моксифлоксацин при соответствующем пути введения (p<0,05, критерий Тьюки).

**ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ОРГАНАХ ЖИВОТНЫХ ПРИ МНОГОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ ФТОРХИНОЛОНОВ**

Патологическое изменение	Частота встречаемости микроскопических признаков интоксикации, %					
	Ципрофлоксацин		Левифлоксацин		Моксифлоксацин	
	внутривенно	внутрижелудочно	внутривенно	внутрижелудочно	внутривенно	внутрижелудочно
	3 ВТД (192 мг/кг), n=20	5 ВТД (625 мг/кг), n=20	3 ВТД (120 мг/кг), n=20	10 ВТД (650 мг/кг), n=20	10 ВТД (60 мг/кг), n=20	10 ВТД (500 мг/кг), n=20
Межуточный нефрит	95(90÷100)	90(85÷95)*	80(75÷85)	75(65÷85)	75(70÷80)	55(50÷60)
Острая тубулопатия	40(35÷45)*	30(25÷35)*	30(25÷35)	25(20÷30)	15(10÷20)	10(5÷15)
Зернистая дистрофия гепатоцитов	90(80÷100)	80(75÷85)*	95(90÷100)*	85(80÷90)*	65(60÷70)	50(45÷55)
Мононуклеарная инфильтрация портальных трактов	90(85÷95)*	80(75÷85)*	80(70÷90)	75(70÷80)*	55(50÷60)	40(30÷50)
Продуктивный колит	20(15÷25)	25(20÷30)	25(20÷30)	30(25÷35)	10(5÷15)	15(10÷20)
Узелковая гиперплазия надпочечников	10(5÷15)	10(0÷20)	10(5÷15)	10(5÷15)	5(0÷10)	5(0÷10)

*Примечание.* \* – различия статистически значимы по сравнению с группой, получавшей моксифлоксацин при соответствующем пути введения (p<0,05, точный критерий Фишера).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, при сравнении фторхинолонов поколений II–IV было выявлено, что моксифлоксацин (IV поколение) обладает статистически значимыми менее выраженными токсическими свойствами относительно основных органов/тканей-мишеней (ЦНС, почки и печень).

Установлено, что при однократном применении фторхинолоны II, III и IV поколений эквитоксичны. При многократном введении фторхинолоны IV поколения обладают менее выраженными токсическими свойствами, чем представители II и III поколений.

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

- Guidance Document on Acute Oral Toxicity No 24: Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment. OECD. Paris. 2001; 24; 24.
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть I. М.: ГрифиК; 2012. (Guidelines for conducting pre-clinical trials of medicinal products. Part one. Moscow: Griff K; 2012) (in Russian).
- Межгосударственный стандарт Российской Федерации ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». (Interstate Standard of the Russian Federation GOST 33044-2014 «Principles of Good Laboratory Practice»).
- MSDS и LD<sub>50</sub> Ципрофлоксацин. Электронный ресурс: [http://www.hospira.com/Images/MSDS\\_Ciprofloxacin\\_Injection\\_101712\\_32-90666\\_1.pdf](http://www.hospira.com/Images/MSDS_Ciprofloxacin_Injection_101712_32-90666_1.pdf). (MSDS and LD<sub>50</sub> Ciprofloxacin. Electronic resource: [http://www.hospira.com/Images/MSDS\\_Ciprofloxacin\\_Injection\\_101712\\_32-90666\\_1.pdf](http://www.hospira.com/Images/MSDS_Ciprofloxacin_Injection_101712_32-90666_1.pdf))
- MSDS и LD<sub>50</sub> Левифлоксацин. Электронный ресурс: [www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com) (MSDS and LD<sub>50</sub> Levofloxacin. Electronic resource: [www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com))
- MSDS и LD<sub>50</sub> Моксифлоксацин. Электронный ресурс: <http://www.usp.org/pdf/EN/referenceStandards/msds/1448606.pdf> (MSDS and LD<sub>50</sub> Moxifloxacin. Electronic resource: <http://www.usp.org/pdf/EN/referenceStandards/msds/1448606.pdf>)

- Межгосударственный стандарт. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. ГОСТ 12.1.007-76. Дата введения 01.01.1977. (Interstate standard. Occupational safety standards system. Harmful substances. Classification and general safety requirements. GOST 12.1.007-76. Date of introduction 01/01/1977)

- Березовская И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения. Химико-фармацевтический журнал. 2003; 37 (3): 32–4. (Berezovskaya I.V. Classification of chemicals by acute toxicity parameters for parenteral administration. Chemico-Pharmaceutichesky zhurnal. 2003; 37 (3): 32–4) (in Russian).

- Globally Harmonised System of classification and labelling of chemicals (GHS). Fifth revised edition. United Nations. New York and Geneva. 2013; 530.

- Hodge H.C., Gosselin R.E., Smith R.P. Clinical Toxicology of Commercial Products. Acute Poisoning. Ed. IV, Baltimore. 1975: 427.

- Макаренко И.Е., Авдеева О.И., Ванатиев Г.В. и др. Возможные пути и объемы введения лекарственных средств лабораторным животным. Международный вестник ветеринарии. 2013; 3: 78–84. (Makarenko I.E., Avdeeva O.I., Vanatiev G.V. Etc. Possible ways and volumes of administration of medicines to laboratory animals. Mezhdunarodny vestnik veterinarii, 2013; 3: 78–84) (in Russian).

- Kato M., Fuhurama K., Woolley A et al. Twenty-six-week oral toxicity of the new quinolone antibacterial agent levofloxacin in rats and cynomolgus monkeys. *Arzneim.-Forsch.*, 43. 1992; 3A: 367–73.

- Guzmán A., Garcia C., Demestre I. Acute and subchronic toxicity studies of the new quinolone antibacterial agent irifloxacin in rodents. *Arzneim.-Forsch.*, 49. 1999; 5: 448–56.

- Basaran A., Erol K., Basaran N. et al. Effects of ciprofloxacin on chromosomes and hepatic and renal functions in rats. *Chemotherapy*. 1993; 39 (3): 182–8.

- Patterson D.R.. Quinolone toxicity: methods of assessment. *Am. J. Med.*, 91. 1991; 6: 35–7.

- Krasula R.W., Pernet A.G.. Comparison of organ-specific toxicity of temafloxacin in animals and humans. *Am. J. Med.*, 91. 1991; 6: 38–41.

Поступила 7 июня 2017 г.

## COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE TOXIC EFFECTS OF FLUOROQUINOLONES

O.I. Avdeeva, PhD; M.N. Makarova, MD; V.G. Makarov, MD; D.V. Shubin; M.S. Simanovskaya; P.V. Burenkov

*Pharmacy House Research-and-Production Association; 245, Kuzmolovsky Urban-Type Settlement, Vsevolozhsky District, Leningrad Region 188663, Russian Federation*

### SUMMARY

**Introduction.** The bactericidal effect of fluoroquinolones is due to the inhibition of the vital microbial cell enzymes DNA gyrase and topoisomerase IV, resulting in impaired DNA synthesis. Data on the toxicity of different fluoroquinolone generations are fragmented and fail to give a full view of the benefit-risk ratio in the representatives of different generations.

**Objective:** to investigate the toxicity of some representatives of first-, second-, third-, and fourth-generation fluoroquinolones and to evaluate their safety during single and repeated administrations.

**Material and methods.** Drugs from the group of fluoroquinolones, such as ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin (in different dosage forms), were investigated on male and female outbred rats weighing 200-300 g. The drugs were intragastrically and intravenously administered. During the experiments, the weights of the animals and their individual organs were recorded; hematological and biochemical parameters were measured; histological examinations were performed. The individual behavior of the rats was studied in the open field test.

**Results.** Moxifloxacin (a fourth generation) has statistically significant less pronounced toxic properties against the major target organs/tissues (of the central nervous system, kidneys, and liver). During their single use, second-, third-, and fourth-generation fluoroquinolones were equitoxic. During repeated administration, fourth-generation fluoroquinolones have less pronounced toxic properties than the representatives of second- and third- generations.

**Conclusion.** Preclinical evaluation of the toxicity of representatives of various fluoroquinolone generations during single and repeated administrations has shown that the drugs are lowly toxic, have toxic effects on the laboratory animals when they are both intragastrically and intravenously administered at doses that are far higher than the therapeutic ones.

**Key words:** fluoroquinolones, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, toxicity.