

СИНТЕЗ И ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОНОЯДЕРНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЛАНТАНА И ЦЕРИЯ С НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

А.А. Шубина, Т.Н. Орлова, В.Ю. Орлов

Анна Александровна Шубина (ORCID 0009-0004-9658-3729)*, Татьяна Николаевна Орлова (ORCID 0009-0007-2971-7741), Владимир Юрьевич Орлов (ORCID 0000-0002-5333-0922)

Институт фундаментальной и прикладной химии, Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова, ул. Советская, 14, Ярославль, Российская Федерация, 150003

E-mail: annashubina100@gmail.com*, eagle0802@mail.ru, orl@bio.uniyar.ac.ru

Проведен синтез комплексов лантана (III) и церия (III) с нестероидными противовоспалительными препаратами, применяющимися в ветеринарии, такими как левофлоксацин и энрофлоксацин. Химические соединения, полученные двумя способами, были оценены по параметрам структуры электронного строения. В работе представлены УФ спектральные характеристики полученных комплексов, что дает возможность определить их электронную структуру и рассчитать их константы нестойкости. Для систем «La(NO₃)₃ – левофлоксацин», «Ce(NO₃)₃ – энрофлоксацин» определена точка эквивалентности – координационное число, указывающее на образование комплексов РЗЭ (редкоземельных элементов) с фторхинолонами – соотношение 1:2. Для более глубокого анализа были выполнены неэмпирические квантово-химические расчеты в рамках метода DFT (Density Functional Theory) PBE0 с использованием программного обеспечения ORCA версии 5.0.2. Эти расчеты позволили установить строение комплексов, их геометрические характеристики, распределение зарядов и энтальпии образования. Определены значения свободной энергии Гиббса, являющиеся теоретическим аналогом констант нестойкости, полностью коррелирующие с экспериментальными данными. Кроме того, с помощью программного обеспечения PASS ONLINE было установлено, что у синтезированных комплексов наблюдается полное отсутствие определенных видов токсических эффектов, что существенно снижает влияние нежелательных побочных реакций при их использовании. Также представляет интерес то, что в результате внедрения ионов редкоземельных элементов в молекулы левофлоксацина и энрофлоксацина была выявлена новая форма биологической активности – противоопухолевая активность в отношении множественной миеломы. Это предоставляет значительный потенциал для разработки новых методов лечения онкологических заболеваний.

Ключевые слова: левофлоксацин, энрофлоксацин, биологическая активность, множественная миелома, онкологические заболевания, лантан, церий, электронная спектроскопия

SYNTHESIS AND EVALUATION OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF MONONUCLEAR COMPLEXES OF LANTHANUM AND CERIUM WITH NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

A.A. Shubina, T.N. Orlova, V.Y. Orlov

Anna A. Shubina (ORCID 0009-0004-9658-3729)*, Tatyana N. Orlova (ORCID 0009-0007-2971-7741), Vladimir Y. Orlov (ORCID 0000-0002-5333-0922)

Institute of Fundamental and Applied Chemistry, Yaroslavl State University named after P.G. Demidov, Sovetskaya st., 14, Yaroslavl, 150003, Russia

E-mail: annashubina100@gmail.com*, eagle0802@mail.ru, orl@bio.uniyar.ac.ru

Complexes of lanthanum(III) and cerium(III) with veterinary nonsteroidal anti-inflammatory drugs such as levofloxacin and enrofloxacin have been synthesized. The resulting chemical compounds, obtained via two distinct synthetic ways, were evaluated in terms of their structural and electronic properties. UV-vis spectral characteristics of the synthesized complexes are presented, providing insights into their electronic structure and enabling the calculation of their instability constants. For the systems “La(NO₃)₃ – levofloxacin” and “Ce(NO₃)₃ – enrofloxacin,” equivalence points – corresponding to the coordination number – were determined, indicating the formation of rare-earth element (REE) complexes with fluoroquinolones in a 1:2 molar ratio. To gain deeper insight into the structural and energetic aspects of complex formation, non-empirical quantum chemical calculations were performed using the Density Functional Theory (DFT) method with the PBE0 functional, implemented in the ORCA software package (version 5.0.2). These calculations facilitated the elucidation of molecular structures, geometric parameters, charge distributions, and formation enthalpies of the complexes. Gibbs free energy values, serving as theoretical analogues of instability constants, were computed and found to be in full agreement with the experimental data. Furthermore, toxicity prediction using the PASS ONLINE software indicated a complete absence of certain toxic effects in the synthesized complexes, suggesting a significantly reduced risk of adverse side reactions upon application. Remarkably, the incorporation of rare-earth metal ions into levofloxacin and enrofloxacin molecules led to the emergence of a novel form of biological activity – antitumor activity against multiple myeloma. This finding highlights the considerable potential of these complexes for the development of new therapeutic strategies in oncology.

Keywords: levofloxacin, enrofloxacin, biological activity, multiple myeloma, oncological diseases, lanthanum, cerium, electronic spectroscopy

Для цитирования:

Шубина А.А., Орлова Т.Н., Орлов В.Ю. Синтез и оценка биологической активности моноядерных комплексов лантана и церия с нестероидными противовоспалительными препаратами. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2025. Т. 68. Вып. 12. С. 96–103. DOI: 10.6060/ivkkt.20256812.7230.

For citation:

Shubina A.A., Orlova T.N., Orlov V.Y. Synthesis and evaluation of biological activity of mononuclear complexes of lanthanum and cerium with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2025. V. 68. N 12. P. 96–103. DOI: 10.6060/ivkkt.20256812.7230.

ВВЕДЕНИЕ

Фторхинолоны – обширная группа синтетических антимикробных средств класса хинолонов [1]. Препараты данной группы отличаются хорошими фармакокинетическими свойствами [2], способны проникать в различные ткани и клетки, в том числе, и бактериальные [3], ингибируют ДНК-гиразу – фермент, обуславливающий разрыв и восстановление двойной спирали ДНК [4]. Фторхинолоны классифицируются ВОЗ как «критически важные противомикробные препараты наивысшего приоритета» [5]. Антибиотики (в число которых входят и препараты группы фторхинолонов) представляют собой сильнейшие лекарства, используемые для остановки роста или уничтожения микроорганизмов [6].

Уникальные антибактериальные свойства фторхинолонов находят применение при лечении заболеваний не только людей, но и животных [7].

Так, местная формула, содержащая левофлоксацин, миконазол и дексаметазон, эффективна при лечении наружного отита у кошек [8]. В исследовании [9] показано, что левофлоксацин обладает значительной активностью против бактерий *P. multocida* и *E. coli*, выделенных от кроликов. Тем не менее, многочисленные исследователи отмечают множество побочных эффектов, которыми обладает левофлоксацин применительно к лечению животных: общие желудочно-кишечные эффекты (тошнота, диарея, запор) [10], головную боль [11], бессонницу, головокружение [12] и редкие, но тяжелые тендиниты и периферическую невропатию [13].

Энрофлоксацин – антимикробный препарат в лекарственной форме инъекционного раствора, также широко применяющийся в ветеринарии. Препарат обладает высокой биодоступностью [14], быстрой абсорбцией с благоприятной фармакокинетикой и превосходным проникновением в

ткани, включая спинномозговую жидкость [15]. У энрофлоксацина помимо побочных эффектов, оказывающих токсическое воздействие, наблюдается плохая растворимость в воде, что ограничивает его биодоступность, а гигроскопичность и горький привкус создают дополнительные проблемы при пероральном приеме [16].

Таким образом, наличие побочных эффектов ставит задачу модификации подобных препаратов.

Создание гибридных металлоорганических лекарств на основе цiproфлоксацина приводит к улучшению фармакокинетических свойств, а в некоторых случаях и расширению спектра антибактериального действия [17].

Так, создание кристаллических форм активных фармацевтических ингредиентов в виде солей на основе энрофлоксацина приводит к росту растворимости [18], снижению побочных эффектов и проявлению синергетического лекарственного эффекта [19]. Более того, в последние годы набирает популярность такой подход, как репозиционирование лекарств – препараты, традиционно используемые в качестве ветеринарных противопаразитарных (на примере карбаматов бензимидазола), проявили выраженную противоопухолевую активность, реализующуюся через несколько механизмов [20]. Еще одной перспективной стратегией в дизайне противоопухолевых средств является синтез комплексов металлов на основе биологически активных лигандов: например, в работе [21] исследована антипролиферативная активность биядерных комплексов Pt(II) с мостиковыми лигандами-аминокислотами (Gly, Ala, Val) в отношении линий L1210 и P815.

Целью данной работы является синтез, исследование спектральных, пространственных, электронных характеристик и биологической активности комплексных соединений La(III) и Ce(III) с левофлоксацином (LEVO; выделен из препарата «Левоксивет») и энрофлоксацином (ENR).

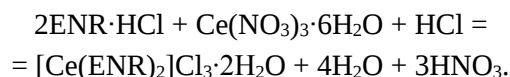
МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Методика выделения лиганда энрофлоксацина гидрохлорида. В раствор для инъекций (содержащий бутиловый спирт и калия гидроокись в качестве вспомогательных компонентов) добавляли HCl (0,1 М) до появления белого осадка, который промывали водой и высушивали на воздухе. Данный способ обеспечивает наилучшее избавление от вспомогательных водорастворимых компонентов. Вычислено, %: С 57,66; Н 5,86; F 4,80; N 10,62; O 12,13; Cl 8,96. Найдено, %: С 57,61; Н 5,83; F 4,82; N 10,64; O 12,11; Cl 8,99. ИК-спектр, ν , см⁻¹:

3091 (ОН), 1733 (C=O карбоксильной группы), 1625 (C=O, pyridone), 1537, 1503, 1462 (Ar), 854 (деф. Ar).

Синтез комплекса [Ce(ENR)₂]Cl₃·2H₂O. К подкисленному до pH = 3 при добавлении HCl раствору был добавлен энрофлоксацина гидрохлорид до полного растворения при нагревании. К полученной субстанции по капельно вводился насыщенный водный раствор соли Ce(NO₃)₃·6H₂O. Наблюдали образование белого осадка комплекса, который отфильтровывали, промывали хлороформом, небольшим количеством холодной дистиллированной воды и высушивали в эксикаторе над безводным CaCl₂. Вычислено, %: Ce 13,99, С 45,99, Н 4,83, Cl 10,62, F 3,79, N 8,01, O 12,77. Найдено, %: Ce 13,96, С 45,94, Н 4,86, Cl 10,65, F 3,83, N 8,05, O 12,71. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3393 (ОН), 1614 (C=O, pyridone), 1563, 1483 (Ar), 872 (деф., Ar).

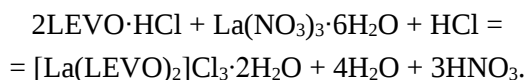
Схему синтеза можно представить следующим образом:



Методика выделения лиганда левофлоксацина гидрохлорида. Для дальнейшего синтеза комплексного соединения с La(III) необходимо получить прекурсор – химически чистый лиганд, и один из способов его получения – выделение из коммерчески доступного готового лекарственного препарата (Левоксивет). Левоксивет в качестве вспомогательных компонентов содержит стеарат кальция, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, а также левофлоксацина гемигидрат (125 мг на 1 таблетку). Поскольку действующее вещество хорошо растворимо в воде, его извлекали 0,1 М раствором соляной кислоты и отфильтровывали от нерастворившихся примесей. Фильтрат упаривали, сухой остаток промывали разбавленным (C = 0,0085 моль/л) раствором H₃PO₄ и этиловым спиртом от остатков вспомогательных компонентов. Вычислено, %: С 54,33; Н 5,32; F 4,77; N 10,57; O 16,09; Cl 8,91. Найдено, С 54,30; Н 5,36; F 4,74; N 10,59; O 16,06; Cl 8,95. %: ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3082 (Ar), 2806-2691 (N-CH₃), 1722,8 (C=O, COOH), 1621 (C=O, pyridone), 1541, 1519, 1495 (ароматическое ядро), 874, 802 (C-H, Ar, деф.).

Синтез комплекса [La(LEVO)₂]Cl₃·2H₂O. К концентрированному, подкисленному до pH = 3 соляной кислотой водному раствору выделенного лиганда левофлоксацина по капельно добавлялся раствор La(NO₃)₃·6H₂O. Наблюдали образование белого осадка, который отфильтровывали, промывали хлороформом и дистиллированной водой от

остатков лиганда и высушивали в эксикаторе над безводным CaCl_2 . Вычислено, %: La 13,85, C 43,10, H 4,42, Cl 10,60, F 3,79, N 8,38, O 15,95. Найдено, %: La 13,82, C 43,08, H 4,46, Cl 10,58, F 3,83, N 8,34, O 15,89. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3412 (Ar), 1621 (C=O, pyridone), 1569, 1449 (ароматическое ядро), 814 (C-H, Ar, деф.). Схема синтеза:



Альтернативный способ синтеза исследуемых комплексов включает в себя образование калиевой соли фторхинолона и дальнейшую реакцию ионного обмена с солью редкоземельного элемента.

Спектры поглощения записаны на спектрофотометре ПЭ-5400 УФ компании «Экротех», ИК спектры – на приборе Perkin Elmer Spectrum 65 с Фурье-преобразованием и НПВО-приставкой. Элементный состав определен методом рентгеновского полуколичественного микроанализа прибором Quanta 3 D 200i (FEI Company, Голландия) с приставкой для энергодисперсионного анализа EDAX с кремниевым дрейфовым детектором Apollo X (Amptek Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Были получены электронные спектры синтезированных систем.

Образование комплексного соединения с энрофлоксацином (рис. 1) подтверждает сдвиг длины волны максимума поглощения с 312 нм у лиганда до 336 у комплекса, что свидетельствует о качественных изменениях в электронной структуре.

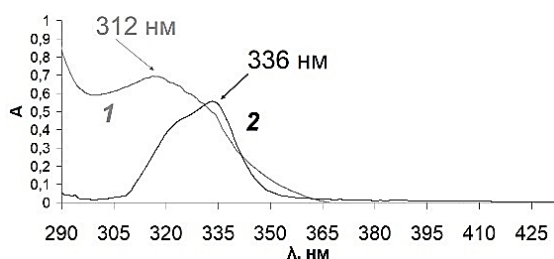


Рис. 1. Электронный спектр энрофлоксацина гидрохлорида (кривая 1) и $[\text{Ce}(\text{ENR})_2]\text{Cl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (кривая 2)

Fig. 1. Electronic spectrum of Enrofloxacin Hydrochloride (curve 1) and $[\text{Ce}(\text{ENR})_2]\text{Cl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (curve 2)

Внедрение иона редкоземельного элемента в левофлоксацин также привело к батохромному сдвигу с 318 нм у выделенного органического соединения до 335 у его металлсодержащего производного (рис. 2). Изменяющиеся длины волн соот-

ветствуют $n \rightarrow \pi^*$ переходам, что доказывает участие карбонильной группы в координации с металлами.

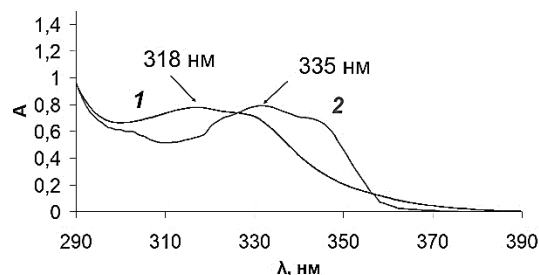


Рис. 2. Электронный спектр левофлоксацина гидрохлорида (кривая 1) и $[\text{La}(\text{LEVO})_2]\text{Cl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (кривая 2)

Fig. 2. Electronic spectrum of Levofloxacin Hydrochloride (curve 1) and $[\text{La}(\text{LEVO})_2]\text{Cl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (curve 2)

Согласно литературным данным о соединениях редкоземельных элементов с фторхинолонами, как правило, встречаются соотношения 1:2, но в ряде случаев и 1:1 [22]. Методом Остроуменского-Жоба [23] найдено соотношение между лигандом и комплексом, достаточное для получения продукта реакции – $\text{La}(\text{III}):\text{LEVO} = 1:2$ и $\text{Ce}(\text{III}):\text{ENR} = 1:2$ (табл. 1, рис. 3).

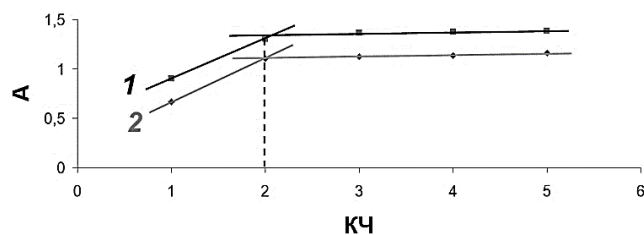


Рис. 3. Кривые насыщаемости для комплексов $[\text{La}(\text{LEVO})_2]\text{Cl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (линия 1), $[\text{Ce}(\text{ENR})_2]\text{Cl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (линия 2)

Fig. 3. Saturation curves for the complexes $[\text{La}(\text{LEVO})_2]\text{Cl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (curve 1), $[\text{Ce}(\text{ENR})_2]\text{Cl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (curve 2)

Определение констант устойчивости. Формирование комплекса, обеспечивая повышенную лабильность в тканях вследствие лучшей растворимости, при малой стабильности ведет к освобождению активной субстанции. Спектрофотометрическим методом по методике [21] найдены значения констант устойчивости: $\beta([\text{La}(\text{LEVO})_2]\text{Cl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}) = 4,88$; $\beta([\text{Ce}(\text{ENR})_2]\text{Cl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}) = 2,64$. Значения констант устойчивости порядка 10^2 – 10^4 крайне небольшие, что говорит о малой стабильности полученных соединений.

Для подтверждения структуры и чистоты выделенных активных фармацевтических субстанций записаны ИК спектры, проведено сравнение с колебательным спектром эталонных субстанций. Корреляция для используемых лигандов составила 0,999 (рис. 4, 5).

Соотношение «редкоземельный элемент – фторхинолон»
 Table 1. “Rare-earth element – Fluoroquinolone” ratio

№	V 0,01 М раствора La(NO ₃) ₃ , мл	V(H ₂ O), мл	V 0,05 М раствора LEVO, мл	n(La ³⁺):n(LEVO)	A (LEVO)	V _{кюветы} , мл
1	2	1,6	0,4	1:1	0,794	4
2		1,2	0,8	1:2	1,216	
3		0,8	1,2	1:3	1,123	
4		0,4	1,6	1:4	1,138	
5		0	2	1:5	1,162	
№	V 0,01 М раствора Ce(NO ₃) ₃ , мл	V(H ₂ O), мл	V 0,05 М раствора ENR, мл	n(Ce ³⁺):n(ENR)	A (ENR)	V _{кюветы} , мл
6	2	1,6	0,4	1:1	0,902	4
7		1,2	0,8	1:2	1,303	
8		0,8	1,2	1:3	1,366	
9		0,4	1,6	1:4	1,376	
10		0	2	1:5	1,384	

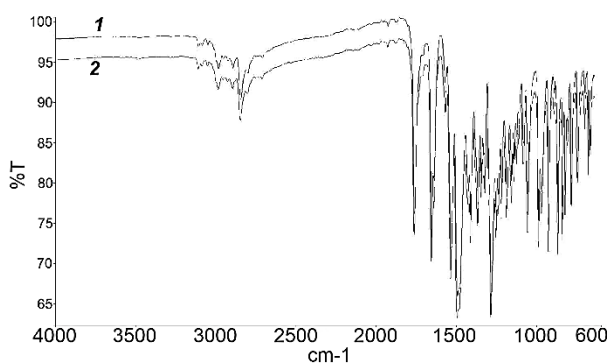


Рис. 4. ИК спектр выделенного лиганда энрофлоксацина гидрохлорида (кривая 1) в сравнении с эталонной субстанцией (кривая 2)

Fig. 4. IR spectrum of the purified ligand – enrofloxacin hydrochloride (curve 1) - in contrast to the original substance (curve 2)

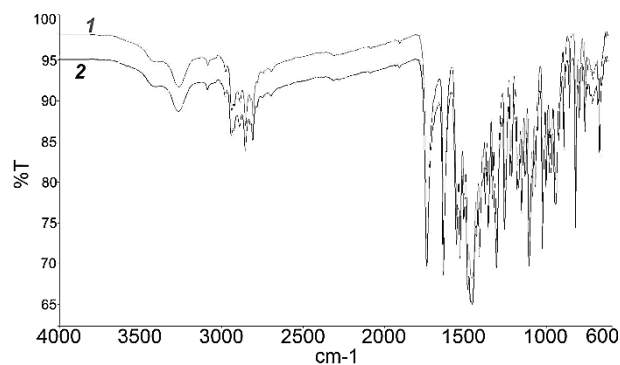


Рис. 5. ИК спектр выделенного лиганда левофлоксацина гидрохлорида (кривая 1) в сравнении с эталонной субстанцией (кривая 2)

Fig. 5. IR spectrum of the purified ligand – levofloxacin hydrochloride (curve 1) - in contrast to the original substance (curve 2)

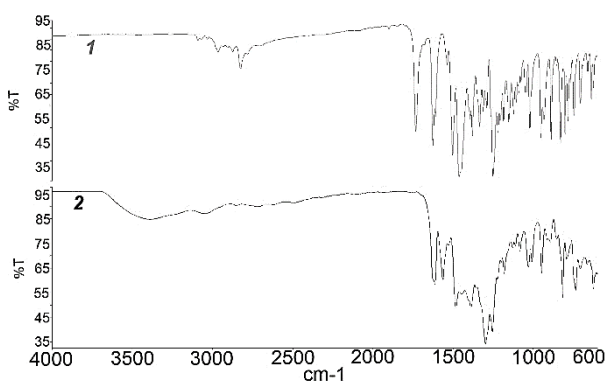


Рис. 6. ИК спектры энрофлоксацина гидрохлорида (кривая 1) и комплекса энрофлоксацина с Ce(III) (кривая 2)

Fig. 6. IR spectra of the enrofloxacin hydrochloride (curve 1) and its Ce(III) complex (curve 2)

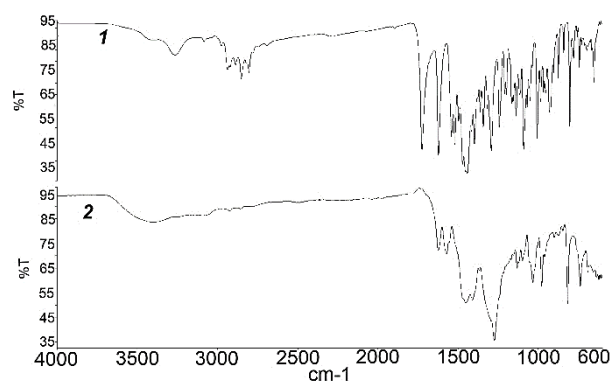


Рис. 7. ИК спектры левофлоксацина гидрохлорида (кривая 1) и комплекса левофлоксацина с La(III) (кривая 2)

Fig. 7. IR spectra of the enrofloxacin hydrochloride (curve 1) and its La(III) complex (curve 2)

Методом ИК-спектроскопии обнаружены характеристические валентные колебания C=O, присутствующие на спектре лигандов, составляющие 1733 и 1722,8 см⁻¹ для энрофлоксацина гидрохлорида и левофлоксацина соответственно (см. рис. 6, 7). У

комплексов наблюдается отсутствие данных полос, происходит их замена на ассиметричные колебания, получаемые при растяжении карбонильной группы – 1563 и 1569,5 см⁻¹ для комплексов

Ce(III) с энрофлоксацином и La(III) с левофлоксацином, что доказывает изменения в структуре.

Для оценки пространственной и электронной структуры полученных комплексов (в целях реализации дальнейшей процедуры докинга и оценки доступности биомишеней) применены квантово-химические методы исследования. Расчеты выполнены в программном пакете ORCA (версия 5.0.2) методом теории функционала плотности (вариант PBE0), выбор сделан в пользу базисного набора Sapporo-TZP-2012 для электронных оболочек атомов лиганда и Sapporo-DKH3-TZP-2012 для лантаноидов для учета релятивистских эффектов. Учтено влияние конденсированной фазы в рамках континуальной сольватационной модели SMD.

Исходные лиганды – левофлоксацин и энрофлоксацин - имеют плоское строение ароматического фрагмента. Для молекулы энрофлоксацина характерно образование цвиттер-ионов в результате протонирования пиперазинового кольца, что также учтено при моделировании комплекса. Два иона лево-, энрофлоксацина – нейтральные бидентатно-хелатные лиганды.

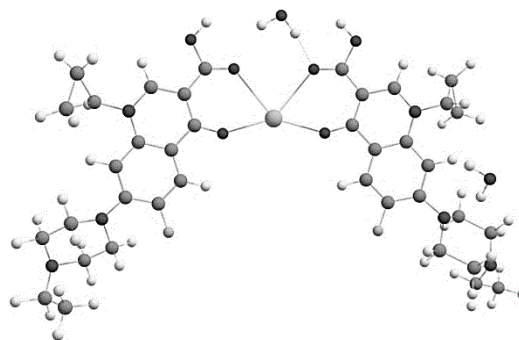


Рис. 8. Оптимизированная структура внутренней сферы комплекса $[Ce(ENR)_2]^{3-}$

Fig. 8. Optimized structure of inner sphere of the complex $[Ce(ENR)_2]^{3-}$

Изменения значений зарядов (табл. 2) показывают, что в координации с лантаноидом участвуют атомы кислорода карбонильной (O_{29}) и карбоксильной групп (O_{32}). Комплексообразователь при этом имеет положительный заряд. Найдены значения разности энергии занятых и вакантных орбиталей, дипольные моменты, прямо пропорциональные поляризуемости молекул, а также энергии основного состояния.

Таблица 2

Расчетные характеристики комплексов
Table 2. Calculated characteristics of the complexes

Комплекс	ΔQ	E_{total} , ккал/моль	μ , Дб	ΔE , эВ
$[La(LEVO)_2]Cl_3 \cdot 2H_2O$ (комплекс 1)	O_{32} -0,2327 O_{29} -0,3674 La +1,6789	-423,1642	4,150	6,788
$[Ce(ENR)_2]Cl_3 \cdot 2H_2O$ (комплекс 2)	O_{32} -0,2318 O_{29} -0,3665 Ce +1,6783	-432,2071	5,261	6,841

Как показывает анализ данных, полученных при оценке вероятности биологической активности в программе PASS ONLINE (табл. 3, 4) [24], металлопроизводные нестероидных противовоспалительных препаратов дали следующий результат – возрастание вероятности проявления противоопухолевого эффекта против множественной миеломы произошло на 81,89% у левофлоксацина и 34,65% в случае энрофлоксацина. Антибактериальная активность вследствие химической модификации незначительно уменьшилась (на 12,43% и 5,36% соответственно). Для исследуемых соединений вероятность проявления рвоты уменьшилась на 52,45% и 42,22%, для соединения с левофлоксацином вероятность возникновения головной боли понизилась на 54,85%.

Таблица 3

Физиологическое воздействие левофлоксацина и его комплекса с La(III)

Table 3. Physiological effect of the levofloxacin and its La(III) complex

Фармацевтическое воздействие	LEVO		$[La(LEVO)_2]Cl_3 \cdot 2H_2O$	
	Pa	Pi	Pa	Pi
антибактериальная активность	0,909	0,000	0,796	0,006
противоопухолевое воздействие (множественная миелома)	0,348	0,045	0,641	0,004
рвота	0,774	0,017	0,368	0,177
дерматит	0,932	0,002	0,272	0,248
головная боль	0,742	0,030	0,335	0,187
глазная токсичность	0,549	0,066	-	-
нефротоксичность	0,404	0,115	-	-
гепатотоксичность	0,774	0,017	-	-

Таблица 4

Физиологическое воздействие энрофлоксацина и его комплекса с Ce(III)
Table 4. Physiological effect of the enrofloxacin and its Ce(III) complex

Фармацевтическое воздействие	ENR		[Ce(ENR) ₂]Cl ₃ ·2H ₂ O	
	Pa	Pi	Pa	Pi
антибактериальная активность	0,932	0,000	0,882	0,001
противоопухолевое воздействие (множественная миелома)	0,282	0,098	0,695	0,004
рвота	0,611	0,065	0,353	0,174
глазная токсичность	0,672	0,001	-	-
нефротоксичность	0,492	0,001	-	-
гепатотоксичность	0,558	0,070	-	-

ВЫВОДЫ

Осуществлен синтез соединений РЗЭ (редкоземельных элементов) с левофлоксацином и энрофлоксацином, которые образуются в кислой среде при молярном соотношении соли металла и лиганда 1:2. Максимумы длин волн комплексных соединений составили: $\lambda_{\max 1} = 336$ нм, $\lambda_{\max 2} = 335$ нм. Константы устойчивости $\beta_1 = 4,88$, $\beta_2 = 2,64$, что позволяет предположить высвобождение активных субстанций из комплекса при атаке биомембран. Наблюдается понижение токсичности и сохранение антибактериальной активности у полученных соединений. Вероятность противоопухолевой активности против множественной миеломы составила 0,641 и 0,695 для соединений с левофлоксацином и энрофлоксацином соответственно. На основе квантово-химического моделирования (ORCA 5.0.2, DFT PBE0, Sapporo TZP-2012) установлены энергетические и пространственные характеристики молекул. Таким образом, синтезированные комплексы обладают более ценными физиологическими свойствами.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

The authors declare the absence of a conflict of interest warranting disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА
REFERENCES

1. Herbert R., Caddick M., Somerville T., McLean K., Herwitker S. Neal Potential new fluoroquinolone treatments for suspected bacterial keratitis. *BMJ Open Ophthalmol.* 2022. V. 7. N 1. P. e001002. DOI: 10.1136/bmjophth-2022-001002.
2. Annisa N., Barliana M.I., Santoso P., Ruslami R. Transporter and metabolizer gene polymorphisms affect fluoroquinolone pharmacokinetic parameters. *Front. Pharmacol.* 2022. V. 13. P. 1063413. DOI: 10.3389/fphar.2022.1063413.
3. Liang H., Zhang J., Hu J., Li X., Li B. Fluoroquinolone residues in the environment rapidly induce heritable fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli*. *Environ. Sci. Technol.* 2023. V. 57. N 12. P. 4784-4795. DOI: 10.1021/acs.est.2c04999.
4. Abdel-Aziz S.A., Cirnski K., Herrmann J., Abdel-Aal M.A., Youssif B.G., Salem O.I. Novel Fluoroquinolone hybrids as dual DNA gyrase and urease inhibitors with potential antibacterial activity: design, synthesis, and biological evaluation. *J. Molec. Struc.* 2023. V. 1271. P. 134049. DOI: 10.1021/acs.est.2c04999.
5. Bove C., Baldock R.A., Champigneulle O., Martin L., Bennett C.L. Fluoroquinolones: old drugs, putative new toxicities. *Expert Opin. Drug Saf.* 2022. V. 21. N 11. P. 1365-1378. DOI: 10.1080/14740338.2022.2147924.
6. Джасим А.А., Джасим В.А., Джамур М.С. Метод ВЭЖХ для определения остатков некоторых антибиотиков в сточных водах различных больниц в городе Багдад, Ирак. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2024. Т. 67. Вып. 6. С. 21-28. Ala'a Abdullwahid Jasim, Wasan Abdullwahid Jasim, Jasim M.S. Jamur. HPLC method for the determination of some anti-biotic residues in different hospitals wastewater in Baghdad city, Iraq. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2024. V. 67. N 6. P. 21-28. DOI: 10.6060/ivkkt.20246706.7035.
7. Dowling P.M., Giguère S., Prescott J.F. Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. Fluoroquinolones. Wiley-Blackwell. 2013. P. 253-272.
8. Martins E., Maboni G., Battisti R., da Costa L., Selva H.L., Levitzki E.D., Gressler L.T. High rates of multidrug resistance in bacteria associated with small animal otitis: A study of cumulative microbiological culture and antimicrobial susceptibility. *Microb. Pathog.* 2022. V. 165. P. 105399. DOI: 10.1016/j.micpath.2022.105399.
9. Skadins I., Purvina S., Bandere D. In vitro and ex vivo antibacterial activity of levofloxacin against *Pasteurella multocida* and *Escherichia coli* isolated from rabbits (*Oryctolagus cuniculus*)—A preliminary study. *J. Veterin. Pharm. Ther.* 2023. V. 46. N 5. P. 332-343. DOI: 10.1111/jvp.13133.
10. Aleem M.T., Munir F., Shakoor A. Drugs in Therapeutic application of dogs and cats. In: Introduction to Diseases, Diagnosis, and Management of Dogs and Cats. Ed. by M.T. Aleem, F. Munir, A. Shakoor. Academic Press. 2024. P. 421-427. DOI: 10.1016/B978-0-443-18548-9.00028-7.
11. Anwar A.I., Lu L., Plaisance C.J., Daniel C.P., Flanagan C.J., Wenger D.M., McGregor D. Fluoroquinolones: neurological complications and side effects in clinical practice. *Cureus.* 2024. V. 16. N 2. P. e45678. DOI: 10.7759/cureus.54565.
12. Flynn S.E., Morrison C.S. Neuropsychological Side Effects Associated with Fluoroquinolone Therapy: A Qualitative Review with Recommendations for Future Research. *MAR Neurolog. Psycholog.* 2022. V. 4. P. 1-14. DOI: 10.3390/medicines10060033.

13. **Althaqafi A., Ali M., Alzahrani Y., Ming L.C., Hussain Z.** How safe are fluoroquinolones for diabetic patients? A systematic review of dysglycemic and neuropathic effects of fluoroquinolones. *Ther.Clin. Risk Manag.* 2021. V. 17. P. 1083–1090. DOI: 10.2147/TCRM.S284171.
14. **Wu H., Zhang X., Liu J., Ma B., Chen P., Qin Q., Deng K.** Research progress in the preparation of enrofloxacin for use in Veterinary medicine. *Indian J. Animal Res.* 2024. V. 58. N 4. P. 545–549. DOI: 10.18805/IJAR.BF-1589.
15. **Vlizlo V.V., Zelenina O.M., Kozak M.R.** Chap. 1. Toxicity study of pegylated enrofloxacin in animal organism. Publ. House “Baltija Publishing”. 2024. DOI: 10.30525/978-9934-26-454-2-1.
16. **Fuchs K., Rinder M., Dietrich R., Banspach L., Ammer H., Korbelt R.** Penetration of enrofloxacin in aqueous humour of avian eyes. *J. Vet. Sci.* 2022. V. 10. N 1. P. 5. DOI: 10.3390/vetsci10010005.
17. **Zang W., Li D., Gao L., Gao S., Hao P., Bian H.** The antibacterial potential of ciprofloxacin hybrids against *Staphylococcus aureus*. *Curr. Top.Med. Chem.* 2022. V. 22. N 12. P. 1020-1034. DOI: 10.2174/1568026622666220317162132.
18. **Zang W., Li D., Gao L., Gao S., Hao P., Bian H.** Pharmaceutical cocrystals and salts of enrofloxacin: Structure and properties. *J. Molec. Struc.* 2022. V. 1265. P. 133335. DOI: 10.1016/j.molstruc.2022.133335.
19. **El-Shershaby M.H., El-Gamal K.M., Bayoumi A.H., El-Adl K., Ahmed H.E., Abulkhair H.S.** Synthesis, antimicrobial evaluation, DNA gyrase inhibition, and in silico pharmacokinetic studies of novel quinoline derivatives. *Arch. Pharm.* 2021. V. 354. N 2. P. 2000277. DOI: 10.1002/ardp.202000277.
20. **Sultana T., Umair J., Lee J.K.** Double Repositioning: Veterinary Antiparasitic to Human Anticancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. N 8. P. 4315. DOI: 10.3390/ijms23084315.
21. **Салищева О.В., Просяков А.Ю.** Биологическая активность и термическая устойчивость моно- и биядерных комплексов платины (II) с аминокислотами. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2021. Т. 64. Вып. 7. С. 39-45.
22. **Salishcheva O.V., Prosekov A.Yu.** Biological activity and thermal stability of mono- and binuclear complexes of platinum (II) with amino acids. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2021. V. 64. N 7. P. 39-45 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20216407.6374.
23. **Shilova S.V., Mirgaleev G.M., Romanova K.A., Galyametdinov Y.G.** Alginate/chitosan hydrogels as perspective transport systems for cefotaxime. *Biopolymers.* 2023. V. 114. P. 23555. DOI: 10.1002/bip.23555.
24. **Bünzli J.C.G.** Lanthanide light for biology and medical diagnosis. *J. Lumin.* 2016. V. 170. P. 866-878. DOI: 10.1016/j.jlumin.2015.07.033.
25. **Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V.** Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. *Chem.Heterocyc. Comp.* 2014. V. 50. N 3. P. 444–457. DOI: 10.1007/s10593-014-1496-1.

Поступила в редакцию 27.02.2025

Принята к опубликованию 16.05.2025

Received 27.02.2025

Accepted 16.05.2025