

Хлорвмісні похідні акридину із залишком диметилетилену та фенілгідрозону тетрагідроакридину також пригнічували активність фага: їх присутність у концентраціях понад 10 мкг/мл знижує кількість ПУО на 2-4 порядки, що є досить вагомим аргументом на користь наявності антифагового ефекту. Похідні фенантридину, незважаючи на свою структурну подібність з вивченими похідними акридину, не впливають на літичну активність стафілококового фага.

**Висновок.** Похідні акридину впливають на літичний цикл стафілококового фага 47. Максимальний рівень антифагової активності серед вивчених сполук мають похідні парадиметиламінобензиліденоксотетрагідроакридину. Похідні фенантридину не впливають на літичну активність стафілококового фага.

**Література.** 1. *Адамс М.* Бактериофагия. - М., 1961. - 253 с. 2. *Методы* общей бактериологии / Под ред. Герхардта. Пер. англ. - М.: Мир, 1984. - С. 84-86. 3. *Шраер Д.П., Ратгауз Г.Л.* Факторы, влияющие на трансдукцию генетических детерминантов пенициллиназной активности и патогенности у золотистого стафилококка. Сообщение II. Антифаговая активность производных акридина // Ж. микробиол. и эпидемиол. - 1975, № 3. - С. 91-95. 4. *Burhari A.I., Shapiro J.A., Adhya S.L.* DNA insertion elements, plasmids, and episomes. Cold Spring Harbor Laboratory, - Cold Spring Harbor, 1977. - 111 p. 5. *Hayes W.* The genetic of bacteria and their viruses, 2-nd ed/ John Wiley and Sons, Inc., - New York, 1968. - 312 p.

## ANTIPHAGE ACTIVITY OF NEW ACRIDINE AND PHENANTRIDINE DERIVATIVES

*S.A.Krestetska*

**Abstract.** The antiphage action of new synthesis compounds belonging to acridine and phenantridine derivatives has been studied. The quaternary salts of paradimethylaminobenziliden - oxotetrahydroacridine inhibit the lytic cycle of the staphylococcal phage.

**Key words:** acridine and phenantridine derivatives, antiphage activity

I.I.Metchnickov Institute of Microbiology and Immunology Ukrainian AMS (Kyiv)

Надійшла до редакції 28.01.2002 року

УДК 616.12-008.46:612.46]-085.22(019)

*О.Л.Кухарчук, Т.М.Чіпко*

## ХАРАКТЕРИСТИКА ВПЛИВУ БЛОКАДИ АТ<sub>1</sub>-РЕЦЕПТОРІВ ЛОЗАРТАНОМ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК У ЩУРІВ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Буковинська державна медична академія

**Резюме.** В експериментах на щурах із серцевою недостатністю (модель звуження черевної аорти) встановлено порушення екскреторної функції нирок і проксимального каналцевого транспорту іонів натрію. Показано, що лозартан пригнічує механізм тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку, що супроводжується нормалізацією проксимальної реабсорбції іонів натрію і швидкості клубочкової фільтрації.

**Ключові слова:** лозартан, нирки, фільтрація, іони натрію, функція.

**Вступ.** Серцева недостатність (СН) призводить до порушення функції нирок, та клінічно проявляється нефротичним синдромом і значно погіршує перебіг основного захворювання [7]. Роль внутрішньониркової генерації ангіотензину II в порушенні функціонального стану нирок при нефротоксичних формах гострої ниркової недостатності добре відома [4]. Останніми роками велику увагу дослідників викликає рецепторний антагоніст ангіотензину II - лозартан, який з успіхом використовується в кардіологічній практиці, однак вплив лозартану на функціональний стан нирок при СН остаточно не з'ясований [1,5].

**Мета дослідження.** З'ясувати вплив блокади рецепторів ангіотензину II лозартаном на функціональний стан нирок у щурів з експериментальною серцевою недостатністю з аналізом змін екскреторної діяльності нирок і каналцевого транспорту іонів натрію.

**Матеріал і методи.** Моделювання СН у щурів виконували за Хехтом А. [10] під нембуталовим наркозом (1,5 мл 2%-ного розчину на кг маси тіла, внутрішньом'язово). Несправжньооперованим тваринам контрольної групи спіраль на магістральні судини черевної порожнини не накладали. Функціональний стан нирок визначали кліренс-методом оцінки діяльності судинно-клубочкового апарату і функції проксимального та дистального каналцевих відділів нефрону [9]. Водне навантаження проводили через 2 місяці після операції за 2 год до евтаназії. Концентрацію іонів натрію і калію в сечі та плазмі крові визначали методом фотометрії полум'я на "ФПЛ-1", креатиніну - за реакцією з пікриновою кислотою з реєстрацією показників екстинції на "КФК-2" і спектрофотометрі "СФ-46"; білка в сечі - сульфосаліциловим методом [6]. Результати досліджень опрацьовували методами варіаційного статистичного аналізу з визначенням критерію-t Стьюдента за програмою "Biostat" [2].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Олігурія у щурів зі СН (табл. 1, перша група) була зумовлена дворазовим зниженням швидкості клубочкової фільтрації, що супроводжувалося зменшенням реабсорбції води на 3,2% і збільшенням концентрації креатиніну в плазмі крові на 60,4%. Концентрація в сечі іонів калію та їх екскреція вірогідно не змінювалися. Привертало увагу шестиразове збільшення концентрації в сечі білка, що призводило до підвищення стандартизованої за об'ємом клубочкового фільтрату екскреції білка в 2,3 рази. Введення щурам із СН лозартану (табл. 1, друга група) збільшувало діурез на 40,3% і підвищувало швидкість клубочкової фільтрації до контрольних величин, внаслідок чого нормалізувалась концентрація в крові креатиніну. Реабсорбція води також зростала і не відрізнялася від такої у тварин контрольної групи. Концентрація іонів калію в сечі зростала майже у три рази, що призводило до збільшення екскреції

Таблиця 1

**Вплив лозартану на діяльність нирок у щурів із серцевою недостатністю (модель часткового звуження просвіту черевної аорти) за умов водного навантаження ( $\bar{x} \pm Sx$ )**

Показники	Контроль n=15	Серцева недостатність n=16 1 група	Серцева недостатність + лозартан n=10 2 група
Діурез, мл за 2 год /100 г	3,81±0,18	2,93±0,16 p<0,002	4,11±0,19
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	9,29±0,63	10,16±1,21	27,40±5,01 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001
Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год /100 г	35,39±1,36	29,65±4,29	111,85±21,45 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	52,86±4,62	84,81±5,81 p<0,001	64,30±3,18 p <sub>1</sub> <0,02
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв/100 г	645,73±35,12	312,34±16,74 p<0,001	614,93±74,35 p <sub>1</sub> <0,001
Відносна реабсорбція води, %	94,96±0,30	91,80±0,72 p<0,01	93,21±1,27
Концентрація білка в сечі, г/л	0,041±0,005	0,242±0,013	0,137±0,009 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,024±0,003	0,075±0,008 p<0,001	0,030±0,002 p <sub>1</sub> <0,001

**Примітки:** p - ступінь вірогідності різниці показників порівняно з контролем; p<sub>1</sub> - ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у тварин першої групи; n - число спостережень.

цього катіона як відносно контролю, так й у порівнянні з такою у нелікованих тварин - відповідно у 3,2 та 3,8 раза. Окрім того, за дії лозартану спостерігалось зменшення концентрації в сечі білка (на 43,3%), однак цей показник не нормалізувався, залишаючись більшим за контроль у 3,3 раза. Екскреція білка, стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату, знижувалася в 2,5 раза і вірогідно не відрізнялася від такої у тварин контрольної групи. У тварин зі СН спостерігалось (табл. 2, перша група) більш ніж триразове зростання концентрації в сечі іонів

**Таблиця 2**

**Вплив лозартану на нирковий транспорт іонів натрію у шурів із серцевою недостатністю (модель часткового звуження просвіту черевної аорти) за умов водного навантаження ( $\bar{x} \pm S_x$ )**

Показники	Контроль (n=15)	Серцева недостатність (n=16) <i>1 група</i>	Серцева недостатність + лозартан (n=10) <i>2 група</i>
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,49±0,03	1,72±0,10 p<0,001	0,96±0,04 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год/100 г	1,88±0,07	5,04±0,26	3,95±0,15 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л	142,14±1,01	135,16±1,15 p<0,001	138,75±1,83
Фільтраційний заряд іонів натрію, мкмоль/хв/100 г	91,72±3,76	42,22±2,36 p<0,001	85,32±3,67 p <sub>1</sub> <0,001
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв/100 г	91,68±3,76	42,18±2,36 p<0,001	85,29±3,67 p <sub>1</sub> <0,001
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,98±0,01	99,91±0,01 p<0,001	99,96±0,01 p <sub>1</sub> <0,01
Концентраційний індекс іонів натрію, од.	0,0034±0,0001	0,0127±0,0008 p<0,001	0,0069±0,0004 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
Кліренс іонів натрію, мл/2 год/100 г	0,0132±0,0006	0,0373±0,0021 p<0,001	0,0285±0,0012 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,02
Кліренс "безнатрієвої води", мл/2 год/100 г	3,79±0,18	2,89±0,16 p<0,001	4,08±0,19 p <sub>1</sub> <0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,29±0,02	1,61±0,08 p<0,001	0,64±0,04 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
Проксимальний транспорт іонів натрію, Ммоль 2 год/100 г	10,46±0,42	4,67±0,27 p<0,001	9,67±0,37 p <sub>1</sub> <0,001
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	13,50±0,11	12,46±0,14 p<0,001	13,10±0,20 p <sub>1</sub> <0,02
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль 2 год/100 г	539,67±23,26	390,98±21,85 p<0,001	566,31±28,16 p <sub>1</sub> <0,001
Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	89,18±4,06	125,18±9,76 p<0,01	92,09±6,24 p <sub>1</sub> <0,05

**Примітки:** p - ступінь вірогідності різниці показників порівнянно з контролем; p<sub>1</sub> - ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у тварин першої групи; n - число спостережень.

натрію, що навіть за умов олігурії призводило до підвищення їх екскреції в 2,7 раз. Втрати іонів натрію із сечею в умовах водного навантаження супроводжувалися гіпонатріємією - концентрація іонів натрію в плазмі крові зменшувалася на 4,9%. Інтегральним результатом зниження швидкості клубочкової фільтрації і плазмової концентрації іонів натрію було обмеження фільтраційного заряду іонів натрію, що свідчить про перехід нирок на роботу в режимі пасивної (шляхом зменшення фільтраційного завантаження нефронів) затримки натрію в організмі [3]. Водночас відносна реабсорбція іонів натрію виявлялася вірогідно нижчою за контроль, що є ознакою ушкодження каналцевих систем активного транспорту іонів натрію [8], внаслідок чого концентраційний індекс, кліренс та стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату екскреція іонів натрію значно зростали - у 3,7, 2,8 та 5,6 раз відповідно. Показники абсолютної і стандартизованої за об'ємом клубочкового фільтрату проксимальної реабсорбції іонів натрію зменшувалися, тоді як дистальний транспорт іонів натрію після стандартизації за одиницею об'єму клубочкового фільтрату виявлявся на 40,4% більшим за контрольні параметри. Лозартан у тварин зі СН викликав (табл. 2, друга група) зниження концентрації іонів натрію в сечі на 44,2%, однак цей показник залишався значно більшим за контроль. Зниження екскреції іонів натрію під впливом лозартану становило лише 19,6%, а втрати іонів натрію із сечею у 2,1 раз переважали контрольні величини. Між тим, концентрація іонів натрію в плазмі крові вірогідно від контрольних показників не відрізнялася, так само, як і в порівнянні з такою у нелікованих щурів. Варто звернути увагу на підвищення фільтраційного заряду й абсолютної реабсорбції іонів натрію, які при введенні тваринам із СН лозартану зростали вдвічі. Водночас збільшувалася і відносна реабсорбція іонів натрію, що вказує на істотне покращання діяльності систем їх активного каналцевого транспорту. На користь останнього положення свідчило зменшення концентраційного індексу, кліренсу і стандартизованої за об'ємом клубочкового фільтрату екскреції іонів натрію - на 45,7; 23,6 і 60,2% відповідно. Досить вагомого підвищення (на 41,2%) зазнавав кліренс безнатрієвої води, а збільшення проксимальної реабсорбції іонів натрію у 2,1 раз призводило до її нормалізації. Спостерігалось зниження дистальної реабсорбції іонів натрію, стандартизованої за об'ємом клубочкового фільтрату, яка також не відрізнялася від контролю.

Аналізуючи зміни ниркового транспорту іонів натрію під впливом лозартану, можна дійти висновку про пригнічення механізму тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку, що здатно істотно підвищити енергопостачання систем активного каналцевого транспорту іонів натрію внаслідок збільшення ниркового кровотоку [4]. Це підтверджується збільшенням проксимальної реабсорбції іонів натрію до контрольних величин, що поєднується з нормалізацією швидкості клубочкової фільтрації і фільтраційного заряду іонів натрію. Наявність при цьому одночасного підвищення інтенсивності транспорту іонів натрію в дистальних відділах нефрону не суперечить припущенню, оскільки дистальна реабсорбція іонів натрію регулюється альдостероном, синтез і секреція якого визначається декількома факторами, а не лише ангіотензином II [9].

#### **Висновки.**

1. При збільшенні післянавантаження на міокард зміни екскреторної функції нирок характеризуються гальмуванням швидкості клубочкової фільтрації з розвитком помірної ретенційної гіперазотемії, зниженням реабсорбції води та підвищенням сечової концентрації і екскреції білка.

2. Блокада  $AT_1$ -рецепторів лозартаном сприяє нормалізації екскреторної функції нирок шляхом підвищення швидкості клубочкової фільтрації до контрольних величин і викликає істотне зменшення протеїнурії.

3. У щурів зі СН нирковий транспорт іонів натрію порушується на рівні проксимальних каналців. Функціональні резерви каналцево-каналцевого балансу при цьому виявляються вичерпаними, що призводить до збільшення втрат натрію з сечею і гіпонатріємії. Лозартан пригнічує механізм тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку, що супроводжується нормалізацією проксимальної реабсорбції іонів натрію і швидкості клубочкової фільтрації.

**Література.** 1. Визир А.Д., Березин А.Е. Особенности нейрогуморальной активации у больных застойной сердечной недостаточностью при длительном применении эналаприла. Результаты исследования случай - контроль // *Праці Української науково-практичної конференції "Сучасні проблеми кардіології та ревматології - від гіпотез до фактів"*. - К.: Моріон, 2001. - С.102. 2. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. - М.: Практика, 1999. - 459 с. 3. *Гаженко А.И.* Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Автореф. дис... д-ра мед. наук:

14.00.16 / Киевский гос. мединститут. – К., 1987. - 38 с. 4. *Кухарчук О.Л.* Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.03.05 / Одеський мед. ін-т. - Одеса, 1996. - 37 с. 5. *Мареєв В.Ю., Сворцов А.А., Челмакина С.М. и др.* Способны ли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента эффективно контролировать активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при длительном лечении хронической сердечной недостаточности? // Кардиология. - 1999. - № 2. - С.27-34. 6. *Михеева А.И., Богодарова И.А.* Сульфасалициловый метод определения белка в моче // Лаб. дело. - №5. - С.17-18. 7. *Рачинский И.Д.* Некоторые механизмы патогенеза хронической недостаточности кровообращения у больных ишемической болезнью сердца // Укр. кардиол. ж. - 1995. - № 1. - С.30-33. 8. *Роговий Ю.С.* Закономірності формування патології проксимального відділу нефрону під дією ксенобіотиків // Труды научн. конф. "Медико-екологічні проблеми охорони здоров'я в Україні". - Чернівці, 1994. - С.51. 9. *Рябов С.И., Наточин Ю.В.* Функциональная нефрология. - СПб: Лань, 1997. - 298 с. 10. *Хехт А.* Введение в экспериментальные основы современной патологии сердечной мышцы. - М.: Медицина, 1975. - 76 с.

## **A CHARACTERISTIC OF THE EFFECT OF LOZARTAN – INDUCED AT1-RECEPTOR BLOCK ON THE FUNCTIONAL STATE OF RATS WITH HEART FAILURE**

*A.L.Kukharchuk, T.M.Chipko*

**Abstract.** A disturbance of the excretory renal function and proximal tubular transport of ions and sodium has been established in experiments on rats with heart failure (the model of abdominal aortostenosis). It has been demonstrated that losartan inhibits the mechanism of the tubuloglomerular feedback that is accompanied by the normalization of the proximal reabsorption of sodium ions and the rate of the glomerular filtration.

**Key words:** losartan, kidneys, filtration, sodium, function.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

*Надійшла до редакції 20.09.2002 року*