

DOI 10.29254/2077-4214-2018-1-1-142-68-72

УДК 57.017.053:615.91

Кратенко Р. І.

## ВПЛИВ МАКРОГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ КРАУН-СПОЛУК НА СИСТЕМУ ТТГ-Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub> ОРГАНІЗМУ ЩУРІВ

Харківський національний педагогічний університет  
імені Г. С. Сковороди (м. Харків)

royalspear@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом НДР «Механізм біологічної дії ксенобіотиків на організм теплокровних тварин» (№ державної реєстрації 0111U011921).

**Вступ.** Останніми роками, ксенобіохімія – з'ясування біологічного механізму дії чужорідних організму сполук – ксенобіотиків, набуває неабиякого розвитку, завдяки новим багаточисленим речовинам, що виробляються підприємствами органічного синтезу. Це, повною мірою, притаманне новій групі макрогетероциклічних краун-сполук, які представляють собою молекулярні системи з 9-60 атомами у циклі, третина з яких складає атоми етерного оксигену, нітрогену або сульфуру [14]. Найбільш важливою властивістю макроциклічних поліетерів є їх здатність утворювати стійкі комплекси з солями лужних, лужноземельних та інших металів, включаючи у свою порожнину катіон [10]. Здатність краун-етерів «коронувати» катіон, а також їхня короноподібна молекулярна структура прийняті С.І. Pedersen за основу при назві цього класу сполук («crown» – корона) [14]. Унікальні властивості краун-етерів утворювати комплекси з катіонами металів, що мають високу електропровідність, розчинюватися в багатьох неводних розчинниках (ліпофільність), включати в макроцикл хіральні атоми обумовлюють широке використання цих сполук при рішенні прикладних задач в електро- та супрамолекулярній хімії, фармацевтичному аналізі, каталізі, органічному синтезі, металургії [10, 14]. Однак ці властивості, корисні у промисловості, можуть стати причиною високої біологічної активності та токсичної деструктивної дії краун-етерів при надходженні їх з водою до організму людини та теплокровних тварин. Існують наукові роботи, в яких ілюструються протисудомна [4], крадіо- [8] та психотропна [13] дія речовин даного класу, їх вплив на деякі ферменти [6] й іонну проникність мембран [2].

Оскільки у науковій літературі відсутні дані про вплив макрогетероциклічних краун-етерів на різні гормональні системи організму та ферменти, які контролюються цими системами, то **метою** нашого дослідження було вивчення впливу краун-етерів на функціональний стан однієї з ланок ендокринної системи – тиреотропін-тиреоїдні гормони (ТТГ – Т<sub>3</sub>,

Т<sub>4</sub>) у зв'язку з основними метаболічними ферментами, що знаходяться під контролем цих гормонів. Ця підсистема, за даними літератури, є однією з найбільш чутливих до хронічної дії малих доз токсичних речовин [9]. Робота виконана в рамках комплексного дослідження по встановленню механізму біологічної дії макрогетероциклічних краун-сполук.

**Об'єкт і методи дослідження.** Застосовуючи модель хронічного експерименту (6 місяців) на 50 (10 на експериментальну групу) щурах-самцях лінії Вістар трьохмісячного віку, було вивчено вплив 1/1000 LD<sub>50</sub> 18-краун-6 (0,00127 г/кг), 21-краун-7 (0,0032 г/кг), циклогексил-18-краун-6 (0,00265 г/кг) та дикето-18-краун-6 (0,00185 г/кг) на концентрації тиреотропного гормону (ТТГ), трийодтиронину (Т<sub>3</sub>), тироксину (Т<sub>4</sub>) сироватки крові. Тваринам перорально, щоденно, натщесерце за допомогою зонду вводили водні емульсії досліджуваних речовин. Щурам контрольної групи вводили відповідні об'єми води. По закінченню хронічного експерименту щурів обох груп забивали декапітацією гільйотинним ножом, попередньо анестезуючи тіопенталом натрію (50 мг/кг внутрішньопорожнинно) [7].

Концентрації гормонів визначали радіоімунологічними методами, використовуючи набори реактивів Ria-mtd TSH фірми Mallinckard Diagnostika (Germany) і UPRLK-PR компанії Oris industrie S.A. International-cis (Франція).

Відомо, що синтез та секреція тироліберину в гіпоталамусі відбувається під контролем нейротрансміттера норадреналіна [12], що має досить велику спорідненість до альфа2-адреналових рецепторів ( $\alpha_2$ -AP) в цієї структурі головного мозку [11]. У зв'язку з цим, вивчена дія краун-етерів на вміст норадреналіну в гіпоталамусі спектрофлюориметричним методом [5] та параметри зв'язування <sup>3</sup>H-раувольсину ( $\alpha_2$ -AP селективного ліганду) з синаптосомальною фракцією, що була виділена з цієї ділянки головного мозку [16], радіолігандним методом [17]. Окрім цього, вивчені активність гуанілатциклази та вмісту цГМФ в гіпоталамусі [15], як речовин, які опосередковують внутрішньоклітинну дію норадреналіну  $\alpha_2$ -AP [11].

Відомо, що калоригенний ефект тиреоїдних гормонів виявляється, з одного боку, підвищенням синтезом АТФ в процесі окислювального фосфо-

Таблиця 1.

**Вплив краун-етерів (1/1000 LD<sub>50</sub>) на вміст норадреналіну, цГМФ, активність гуанілатциклази та параметри зв'язування <sup>3</sup>H-раувольсину в гіпоталамусі щурів**

Речовина	Норадре-налін, нмоль/г тканини	цГМФ, фмоль/мг тканини	Активність гуанілатциклази, пмоль цГМФ/мг білка·хв		Параметри зв'язування <sup>3</sup> H-раувольсина	
			Базальний рівень	рівень, індукований норадреналіном	K <sub>d</sub> , нМ	B <sub>max</sub> , фмоль/мг білка
Контроль	2,40±0,18	45,30±3,16	1,34±0,16	1,45±0,13	1,54±0,12	153,0±14,3
18-краун-6	4,82±0,45*	64,62±7,23*	1,44±0,19	1,89±0,19*	1,52±0,15	181±11,3*
21-краун-7	6,50±0,48*	63,30±6,18*	1,47±0,15	1,81±0,19*	1,56±0,19	175,0±16,3
Дицикло-гексил-18-краун-6	3,72±0,31*	59,8±5,38*	1,38±0,14	1,72±0,12*	1,54±0,14	169,1±12,3
Дикето-18-краун-6	4,67±0,34*	65±6,32*	1,35±0,15	1,88±0,20*	1,57±0,17	187,3±13,2*

Примітка: \* – p<0,05 відносно контролю.

рилювання, а з іншого – посиленою затратою цієї «енергетичної валюти» на посилення трансмембранного переносу іонів за допомогою різних АТФаз [12]. У зв'язку з цим, досліджували активність цитохромоксидази головного мозку та K<sup>+</sup>-Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>-АТФаз мітохондрій печінки щурів за умов дії макроциклічних етерів [1,3]. Вміст білку в пробах визначався за Лоурі [18].

Експериментальні дослідження було проведено з дотримання вимог гуманного ставлення до піддослідних тварин, регламентованих Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006 р.) та Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.).

Статистичний аналіз даних проводили з використанням комп'ютерного пакета прикладних програм для обробки статистичної інформації Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., США). Первинне статистичне опрацювання даних починали з перевірки припущення про відповідність вибірок закону гаусівського розподілу. Кількісні ознаки, що мали нормальний розподіл, описували параметричними характеристиками – середнім значенням показника (M) та середнім квадратичним відхиленням (s); у разі відсутності нормального розподілу непараметричними – медіаною (Me) та інтерквартильним розмахом. Для порівняння двох нормальних розподілів застосовували t-критерій Стьюдента. Якщо принаймні один з розподілів не був нормальним, то для порівняння незалежних вибірок застосовували критерій Манна-Утні. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали p<0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

По закінченню хронічного експерименту було виявлено достовірне підвищення вмісту норадреналіну, цГМФ та посилення активності гуанілатциклази, індукованої норадреналіном в гіпоталамусі щурів

усіх експериментальних груп (табл. 1). Під впливом 18-краун-6 та дикето-18-краун-6 підвищувалась максимальна кількість активних форм α<sub>2</sub>-АР синапсом в гіпоталамусі, у той час як дія циклогексил-18-краун-6 та 21-краун-7 була не стільки виражена, і цей показник мав лиш тенденцію до підвищення. Базальний рівень активності гуанілатциклази та спорідненість α<sub>2</sub>-АР до селективного ліганду не змінювались.

Під впливом досліджуваних сполук збільшувались концентрації ТТГ та Т<sub>3</sub> в сироватці крові (p<0,05), в той час як вміст Т<sub>4</sub> достовірно знижувався (табл. 2).

Таблиця 2.

**Вплив краун-етерів (1/1000 LD<sub>50</sub>) на концентрацію ТТГ, Т<sub>3</sub> і Т<sub>4</sub> в сироватці крові щурів**

Речовина	ТТГ, нг/л	Т <sub>3</sub> , нМ	Т <sub>4</sub> , нМ
Контроль	11,82±1,03	4,52±1,60	35,70±7,16
18-краун-6	22,12±2,6*	11,31±0,91*	18,34±3,21*
21-краун-7	17,56±3,40*	8,79±0,52*	22,81±3,78*
Дициклогексил-18-краун-6	15,16±1,82*	7,74±0,65*	19,26±2,34*
Дикето-18-краун-6	23,34±3,45*	10,24±1,12*	20,54±2,12*

Примітка: \* – p<0,05 відносно контролю.

Таблиця 3.

**Активність цитохром оксидази головного мозку та АТФаза активність гепатоцитів щурів під впливом 1/1000 LD<sub>50</sub> краун-етерів**

Речовина	Цитохромоксидаза, ум. од.	Ca <sup>2+</sup> -АТФаза <sup>a</sup>	Mg <sup>2+</sup> -АТФаза <sup>a</sup>	K <sup>+</sup> -Na <sup>+</sup> -АТФаза <sup>a</sup>
Контроль	16,4±1,0	72,32±4,34	73,15±5,48	13,7±0,61
18-краун-6	26,17±3,11*	122,4±13,5*	108,5±7,3*	17,7±1,3*
21-краун-7	20,40±2,97*	114,3±7,7*	94,6±9,9*	16,4±1,1*
Дицикло-гексил-18-краун-6	21,37±3,20*	118,6±10,0*	93,3±7,1*	16,3±1,1*
Дикето-18-краун-6	25,74±2,36*	121,4±11,7*	101,9±8,6*	16,8±1,2*

Примітки: <sup>a</sup> – мкмоль Ф<sub>h</sub>/год·мг білка \* – p<0,05 відносно контролю.

Активність цитохромоксидази головного мозку та K<sup>+</sup>-Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>-АТФаз печінки щурів достовірно підсилювались у тварин дослідних груп, порівняно з їх активністю в контрольній групі (табл. 3).

За умов дії краун-етерів також достовірно підсилювалась активність Ca<sup>2+</sup>-АТФази головного мозку:

122,5±10,8; 114,3±7,7; 112,8±8,5; 119,7±9,5 для 18-краун-6, 21-краун-7, дициклогексил-18-краун-6, дике-то-18-краун-6 відповідно, відносно контролю – 80,7±4,3.

Винайдені наступні лінійні залежності:

- високі позитивні кореляції між вмістом норадреналіну, індукованою активністю аденілатциклази та вмістом цГМФ у щурів контрольної ( $R^2=0,88$ ) та дослідних груп ( $R^2=0,91; 0,93; 0,90; 0,94$ );

- висока позитивна кореляція між концентраціями ТТГ та  $T_3$  у сироватці крові щурів дослідних груп ( $R^2=0,92; 0,87; 0,86; 0,94$ );

- висока негативна кореляція між вмістом  $T_3$  та  $T_4$  у сироватці крові щурів експериментальних груп ( $R^2= - 0,91; - 0,96; - 0,91; - 0,94$ );

- високі позитивні кореляції між концентрацією  $T_3$  в сироватці крові та активністю ат фаз у щурів дослідних груп ( $R^2=0,91; 0,90; 0,92; 0,89$ ).

Підвищення концентрації норадреналіну в гіпоталамусі щурів експериментальних груп може бути наслідком посилення синтезу цього нейромедіатора в ядрах шву та/або активації процесів його транспорту й депонування. Однак, беручи до уваги високу здатність краун-етерів формувати комплекси з лужними та лужно-земельними металами [10] та враховуючи той факт, що вивільнення норадреналіна з везикул є  $Ca^{2+}$ -залежним процесом [11], можна припустити наступне. Краун-етери, які є ліпофільними та надзвичайно кумулятивними речовинами, що слабо підлягають біотрансформації, легко проходять крізь мембрани нейронів і накопичуються в пресинаптичних ділянках. Вони зв'язують  $Ca^{2+}$ , знижуючи концентрацію вільних іонів біля пресинаптичних мембран, тим самим підсилюючи приток нових іонів ззовні та перетворюючи цей процес у більш пролонгований. Це призводить до посилення вивільнення нейромедіатора, активуються кальмодулін-залежні процеси, які інгібують цАМФ-залежні реакції, в тому числі зворотне захоплення норадреналіну [12]. Це, непрямым чином, потенціює транспорт норадреналіну до норадренергічних нервових терміналей гіпоталамусу (підвищене вивільнення стимулює транспорт [11]).

Підтвердженням підвищення вмісту норадреналіну в гіпоталамусі в результаті накопичення комплексів краун-етерів і  $Ca^{2+}$  та активації нейромедіаторного вивільнення й транспорту може служити більш сильний вплив 21-краун-7 на цей процес. За даними літератури, даний краун-етер має більший діаметр молекулярної порожнини, ніж 18-краун-6, і більш активно зв'язує йони лужно-земельних металів [14].

Підсилення активності гуанілатциклази, індукованої норадреналіном, та підвищення вмісту цГМФ в гіпоталамусі щурів дослідних груп може розцінюватися, як наслідок збільшення вмісту норадреналіна в цій структурі головного мозку (висока позитивна лінійна кореляція між цими показниками). В свою чергу, підвищення вмісту цГМФ є однією з істотних причин, внаслідок чого підсилюються синтез та секреція тиреоліберину, який потенціює синтез ТТГ аденогіпофізу та його вихід до кров'яного русла [12]. В результаті активації цього ланцюга реакцій

відбувається підвищення концентрації ТТГ в крові, що і було зареєстровано у тварин дослідних груп.

В наших експериментах краун-етери не впливали на спорідненість  $\alpha_2$ -АР до селективного радіоліганду (величини параметру  $K_d$  достовірно не змінювались), що може вказувати на нездатність краун-етерів алостерично взаємодіяти, з рецепторами цього типу. Збільшення кількості активних форм  $\alpha_2$ -АР ( $B_{max}$ ) під впливом 18-краун-6 та дике-то-18краун-6, можливо є наслідком зміни структури фосфоліпідного мікрооточення. На користь цього припущення може вказувати нездатність 21-краун-7 та дициклогексил-18-краун-6 достовірно змінювати цей показник, ймовірно, із-за великих розмірів молекули та бічного радикалу та, як наслідок, більш слабкої розчинності в фосфоліпідах мембран.

Підвищення концентрації  $T_3$  та зниження концентрації  $T_4$  в крові під впливом краун-етерів вказує на індукцію синтезу більш активного гормону. Трийодтиронин має більш сильну дію (в 5 разів), ніж його метаболіт тироксин [12]. Висока позитивна кореляція між концентраціями ТТГ та  $T_3$  в сироватці крові щурів експериментальних груп може підтверджувати припущення про те, що підвищенні концентрації ТТГ потенціюють синтез  $T_3$  та знижують його перетворення до  $T_4$ .

Підвищення вмісту більш активного тиреоїдного гормону в крові не може не впливати на енергетичний метаболізм тканин організму – формуванні та затраті АТФ. Маючи більш високу здатність до проникнення у клітини та зв'язування з цитоплазматичними рецепторами [12], трийодтиронин істотно активує клітинне дихання та окислювальне фосфорилування (які рееструються, як підвищення активності цитохром оксидази в наших експериментах), з одного боку, та потенціює споживання енергії АТФ завдяки посиленню іонного транспорту крізь мембрани – з іншого (до 45 % енергетичних затрат клітини приходиться на активний іонний транспорт під дією АТФаз). Підтвердженням останнього положення є збільшення активності АТФаз під впливом краун-сполук.

Привертає увагу той факт, що, потенціюючи активність  $Ca^{2+}$ -АТФази у головному мозку через посилення синтезу  $T_3$  та зв'язуючи йони  $Ca^{2+}$ , краун-етери вносять дисбаланс до внутрішньоклітинних концентрацій іонів цього металу. Мітохондріальна  $Ca^{2+}$ -АТФаза «перекачує» йони  $Ca^{2+}$  проти градієнту концентрації, тобто з цитоплазми до мітохондрій, в той час як краун-етери, завдяки своїм комплексоутворюючим властивостям зв'язують деяку кількість іонів і утримують їх в цитозолі. В результаті концентрація вільного  $Ca^{2+}$  в цитоплазмі клітин зменшується до мінімуму, що активує приток цих іонів ззовні. В головному мозку вивільнення багатьох нейромедіаторів та активація кальмодулін-пов'язаних ферментів є  $Ca^{2+}$ -залежними процесами, тому можна припустити порушення їх балансу під впливом краун-етерів.

Таким чином, за умов дії краун-етерів, що утворюють комплекси з  $Ca^{2+}$  та впливають на концентрацію цих іонів в нейронах головного мозку, у решті решт відбувається активація норадренергічних ме-

ханізмів в структурах норадреналінової медіації, через підсилення вивільнення норадреналіну. Медіатор активує цГМФ-залежні процеси, що, зокрема в гіпоталамусі, призводить до підвищення синтезу тиреоглобуліна, який підсилює вивільнення ТТГ через останній – синтез та секрецію  $T_3$ . Триодтиронин потенціює, зокрема, транспорт  $Ca^{2+}$  з цитоплазми нейронів гіпоталамусу в мітохондрії, активуючи  $Ca^{2+}$ -АТФазу. Концентрація вільного  $Ca^{2+}$  зменшується, що збільшує приток іонів з міжклітинної речовини та гліальних клітин, і в певній мірі підсилює розпад комплексів «краун-етери- $Ca^{2+}$ ». Це призводить до підвищення концентрації  $Ca^{2+}$  в пресинаптичних пресинаптичних регіонах та індукції вивільнення адреналіну. Таким чином, виникає замкнуте коло. В даному процесі краун-етери відіграють роль акцеп-

торів  $Ca^{2+}$  при високій концентрації цих іонів та донорів – при низькій.

### Висновки

1. Краун-етери підсилюють синтез та секрецію тиреотропного гормону гіпофізу через активацію норадренергічних механізмів в гіпоталамусі шляхом формування комплексів з іонами  $Ca^{2+}$ .

2. Краун-етери призводять до підвищення концентрації триодтиронину в сироватці крові щурів.

3. Краун-етери підсилюють калоригенний ефект організму шляхом активації окислювально-відновних ферментів та іонних насосів клітин.

**Перспективи подальших досліджень.** В подальшому було б цікаво дослідити вплив краун-сполук на стан системи клітинного та гуморального імунітету.

## Література

1. Asatiani VS. Fermentnye metody analiza. Moskva: Nauka; 1969. 560 s. [in Russian].
2. Bogatskiy AV, Lukianenko NG, Savenko TA. Vlyanie makrotsiklicheskogo poliefira 15-kraun-5 na ionnuu pronitsaemost vozбудimyh membran. Biulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny. 1984;8:165-8. [in Russian].
3. Gudilova GP, Sorokina IN. Nekotorye usloviya spektrofotometricheskogo opredeleniya aktivnosti suksinatdegidrogenazy i tsitohromoksidazy v mitohondriyah mozga. Biulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny. 1967;1:24-6. [in Russian].
4. Ivanov Yel, Polishchuk AA. Sintez i protivosudorozhnaya aktivnost novykh proizvodnykh dibenzo-18-kraun-6. Himiko-farmakologicheskii zhurnal. 1987;4:425-8. [in Russian].
5. Kogan BM. Chuvstvitelnyi i bystryi metod odnoveremennogo opredeleniya dofamina, noradrenalina, serotoninina i 5-oksiindolusnusnoy kisloty v odnoy probe. Laboratornoe delo. 1979;5:301-3. [in Russian].
6. Lamentova GG, Kryatov IA, Tsapkova NN, Dolinskaya SI. Harakteristika transplacentarnogo deystviya formaldegida i ditsiklogeksila-18-kraun-4 po morfologicheskim i biohimicheskim pokazateliam. Gigiena i sanitariya. 1989;3:89-90. [in Russian].
7. Lang SM, Wilson RP. Laboratornaya krysa. Laboratornye zhivotnye. 1993;2:101-10. [in Russian].
8. Lukyanenko NG, Bogatskiy AV, Jarosheko IM. Poisk i izuchenie antiaritmicheskikh veshchestv v riadu kraun-efirov. Farmakologiya i toksikologiya. 1984;5:29-31. [in Russian].
9. Makotchenko VM, Sonkin IS, Chuhno ZI. Endokrinnaya sistema organizma pri professionalnykh zabolevaniyah. Kiev: Zdorovia; 1985. 364 s. [in Russian].
10. Maksutiina NP, Vetitneva PA, Nazarenko AYU, Mitchenko FA. Perspektivy primeneniya kraun-efirov dlia ekstraktsionno-fotometricheskogo opredeleniya shchelochnykh metallov v lekarstvennykh preparatah. Farmakologicheskii zhurnal. 1991;3:67-74. [in Russian].
11. Sergeev PV, Shimanovskiy NA. Receptory fiziologicheskii aktivnykh veshchestv. Moskva: Meditsina; 1987. 400 s. [in Russian].
12. Teppermen D, Teppermen H. Fiziologiya obmena veshchestv i endokrinnoy sistemy. Moskva: Mir; 1989. 546 s. [in Russian].
13. Timofeeva SYe, Voronina TA, Karaseva TL. Osobennosti psihotropnykh effektov nekotorykh proizvodnykh kraun-efirov. Farmakologiya i toksikologiya. 1986;4:13-5. [in Russian].
14. Hiraoka M. Kraun-soedineniya, svoistva i primeneniya. Moskva: Mir; 1986. 277 s. [in Russian].
15. Chirkov YuYu, Tyshchuk IA, Belushkina NN, Severina IS. Guanilatciklaza trombocitov krovi cheloveka. Biohimiya. 1987;6:956-63. [in Russian].
16. Hajosh F. An improved method for preparation of synaptosomal fractions in high purity. Brain research. 1975;3:485-9.
17. Howe JR. Characterisation of  $^3H$ -rauwolscine binding to  $\alpha_2$ -adrenoreceptor sites in lumbal spinal cord of the cat: comparison with such binding sites in the cat frontal cerebral cortex. Ibid. 1986;1:87-100.
18. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 1951;193:265-75.

### ВПЛИВ МАКРОГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ КРАУН-СПОЛУК НА СИСТЕМУ ТТГ- $T_3$ , $T_4$ ОРГАНІЗМУ ЩУРІВ

Кратенко Р. І.

**Резюме.** На щурах-самцях лінії Вістар у хронічному токсикологічному експерименті (6 місяців) вивчено біологічну дію  $1/1000 LD_{50}$  18-краун-6, 21-краун-7, циклогексил-18-краун-6 та дикето-18-краун-6. Виявлено достовірне підвищення вмісту норадреналіну, цГМФ і підсилення активності гуанілатциклази, індукованої норадреналіном, у гіпоталамусі щурів дослідних груп. Під впливом 18-краун-6 та дикето-18-краун-6 підвищувалась максимальна кількість активних форм  $\alpha_2$ -адренорецепторів синапсом в гіпоталамусі, у той час як дія циклогексил-18-краун-6 та 21-краун-7 була не стільки виражена, і цей показник мав лиш тенденцію до підвищення. За умов дії досліджуваних сполук підвищувались концентрації ТТГ та  $T_3$  у сироватці крові, тоді як вміст  $T_4$  достовірно знижувався. Активність цитохром оксидази та  $K^+Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -АТФаз підсилювалась у тварин дослідних груп. Встановлено значний вплив краун-етерів на рівень активності системи ТТГ- $T_3$ ,  $T_4$  та ланок, що її контролюють і лежать під контролем.

**Ключові слова:** краун-етери, тиреотропін, триодтиронин, тироксин, норадреналін,  $\alpha_2$ -адренорецептори, гуанілатциклаза, цГМФ, цитохромоксидаза, АТФази.

**ВЛИЯНИЕ МАКРОГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ КРАУН-СОЕДИНЕНИЙ НА СИСТЕМУ ТТГ- $T_3$ ,  $T_4$  ОРГАНИЗМА КРЫС****Кратенко Р. И.**

**Резюме.** На крысах-самцах линии Вистар в хроническом токсикологическом эксперименте (6 месяцев) изучено биологическое действие 1/1000 LD<sub>50</sub> 18-краун-6, 21-краун-7, циклогексил-18-краун-6 и дикето-18-краун-6. Выявлено достоверное повышение содержания норадреналина, цГМФ и усиление активности гуанилатциклазы, индуцированной норадреналином в гипоталамусе крыс опытных групп. Под влиянием 18-краун-6 и дикето-18-краун-6 повышалось максимальное количество активных форм  $\alpha_2$ -адренорецепторов синапсом в гипоталамусе, в то время как действие циклогексил-18-краун-6 та 21-краун-7 было не столь выраженным, и этот показатель имел лишь тенденцию к повышению. В условиях действия исследуемых веществ повышались концентрации ТТГ та  $T_3$  в сыворотке крови, тогда как содержание  $T_4$  достоверно снижалось. Активность цитохромоксидазы и  $K^+$ - $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -АТФаз усиливалась у животных исследуемых групп. Установлено значительное влияние краун-эфиров на уровень активности системы ТТГ- $T_3$ ,  $T_4$  и звеньев, которые ее контролируют и лежат под контролем.

**Ключевые слова:** краун-эфиры, тиреотропин, трийодтиронин, тироксин, норадреналин,  $\alpha_2$ -адренорецепторы, гуанилатциклаза, цГМФ, цитохромоксидаза, АТФазы.

**INFLUENCE OF MACROHETEROCYCLIC CROWN-COMPOUNDS ON RATS ORGANISM TTH- $T_3$ ,  $T_4$  SYSTEM****Kratenko R. I.**

**Abstract.** Within the recent years, xenobiochemistry (establishing biological action mechanism of chemical compounds, alien to the living organism, i.e. xenobiotics) gains extreme development, mostly due to brand new numerous substances, which are produced by organic synthesis industry. This fully concerns the new group of compounds – crown-ethers, the molecular core of which is represented by macroheterocyclic systems with 9-60 atoms in the cycle. One third of the atoms are etherized oxygens, which are separated by ethane groups. The most important property of macrocyclic polyethers is their capacity of forming stable complexes with salts of alkaline and other metals including the metal cation to their molecular niche.

**Objective.** Investigation of biological action of 18-crown-6, 21-crown-7, cyclohexyl-18-crown-6, and diketo-18-crown-6 1/1000 LD<sub>50</sub> upon Vistar line rats organism TTH- $T_3$ ,  $T_4$  system.

**Materials and methods.** Applying a model of chronic experiment (6 months) and using 50 (10 per an experimental group) Vistar line male rats 1/1000 LD<sub>50</sub> of 18-crown-6 (0.00127 g/kg), 21-crown-7 (0.0032 g/kg), cyclohexyl-18-crown-6 (0.00265 g/kg), and diketo-18-crown-6 (0.00185 g/kg) was studied to influence concentrations of blood serum thyrotropic hormone (TTH), triiodothyronine ( $T_3$ ), thyroxine ( $T_4$ ). The experimental animals were administered water emulsions of the investigated compounds daily, on an empty stomach, per orally, with the usage of oral catheter. The rats of the control group were given the correspondent volumes of water.

Since synthesis and secretion of TTH-releasing factor in hypothalamus is controlled by norepinephrine, which has high affinity to  $\alpha_2$ -adrenoreceptors ( $\alpha_2$ -AR) in this brain structure, we studied the action of crown-ethers on norepinephrine contents and  $^3H$ -rawolcine binding parameters in rats hypothalamus. Besides, activity of guanylate cyclase, and cGMP contents in hypothalamus were investigated.

**Results.** The results showed the significant increase in norepinephrine and cGMP contents, and enhance of guanylate cyclase activity induced by norepinephrine in rats experimental groups hypothalamus. The influence of 18-crown-6 and diketo-18-crown-6 led to the increase in active forms of  $\alpha_2$ -adrenoreceptors in hypothalamus synaptosomes, whilst the action of cyclohexyl-18-crown-6 and 21-crown-7 was not that pronounced, and the index had only a tendency to rising. At the conditions of experimental substances action, TTH and  $T_3$  blood serum concentrations grew increased, whereas  $T_4$  blood serum concentration got significantly diminished. Cytochrome oxidase and  $K^+$ - $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -ATPases activities became induced in the organism of rats experimental groups. Generally, crown-ethers were established to have a significant influence upon the activity level of TTH- $T_3$ ,  $T_4$  system and the links, which control the system and are controlled by it.

**Key words:** crown-ethers, thyrotropin, triiodothyronine, thyroxine, norepinephrine,  $\alpha_2$ -adrenoreceptors, guanylate cyclase, cGMP, cytochrome oxidase, ATPases.

*Рецензент – проф. Непорада К. С.**Стаття надійшла 20.01.2018 року*