

О.П. Нещерет, З.Ю. Ткачук, О.О. Мойбенко

## Вплив рибонуклеїнової кислоти на кровообіг та його адренергічну і холінергічну регуляцію

*Проведено експериментальні дослідження особливостей впливу препарату мікроРНК нуклекс на функціональний стан серця, коронарного і системного кровообігу, а також адренергічні й холінергічні механізми регуляції кардіогемодинаміки. Одноразове введення (0,1–100,0 мг) або тривала інфузія (2,5 мг/хв) препарату у перфузійний потік коронарної артерії викликали коронаророзширюючий ефект. На тлі інфузії нуклексу в коронарний потік спостерігали більш виразне розширення коронарних судин, підвищення тиску в лівому шлуночку серця у відповідь на стимуляцію адренергічних рецепторів серця норадреналіном (0,05–5,0 мкг внутрішньокоронарно). Крім того, інфузія препарату в коронарний потік сприяла прискоренню процесів відновлення значень досліджуваних показників кардіогемодинаміки після введення норадреналіну. При внутрішньокоронарній інфузії нуклексу виявлено підвищення чутливості холінергічних рецепторів до стимуляції їх ацетилхоліном (0,001–1,0 мкг внутрішньокоронарно). Після блокади NO-синтази (L-NAME, інфузія 2,0 мг/хв внутрішньокоронарно) нуклекс не впливав на тонус коронарних судин і діяльність серця, а також не змінював їх адренергічну й холінергічну реактивність.*

*Ключові слова: кровообіг, серце, коронарні судини, адренергічна регуляція, холінергічна регуляція, препарат мікроРНК нуклекс.*

### ВСТУП

Протягом останніх років лікувальні препарати на основі рибонуклеїнових кислот досить активно впроваджуються в практичну медицину. Вони ефективні, нетоксичні, підвищують імунну реактивність організму, стимулюють утворення гемоглобіну та еритроцитів, сприяють нормалізації різноманітних метаболічних проявів патологічних процесів [3, 6, 8]. Використовуючи високі технології фармакологічного виробництва, на основі низькомолекулярної дріжджової РНК (мікроРНК) створено та зареєстровано в МОЗ України новий серцево-судинний і протиінфарктний лікарський засіб нуклекс [5]. Для виробництва цього препарату використовується субстанція гомогенної дріжджової РНК, яка має молекулярну масу 7000 Да та складається з 23–25 нуклеотидів, що харак-

терно для мікроРНК [11]. Внаслідок зміни просторової структури РНК субстанції, поліпшено вже відомі її функціональні ознаки, що надало препарату нових властивостей [5]. Вона стимулює міграцію стовбурових клітин кісткового мозку [12], має протизапальну дію [13], нормалізує NO-синтазну активність, зменшує зону та масу некрозу в місці інфаркту міокарда і попереджує пошкодження кардіоміоцитів при кардіоцитолізі [10, 21].

Клінічні дослідження показали, що нуклекс позитивно впливає на динаміку формування зони некрозу міокарда, сприяє зменшенню остаточної маси некрозу, збільшує фракцію викиду лівого шлуночка, а також підвищує важливий показник функції нирок – швидкість клубочкової фільтрації. Вимивання серцевого ферменту креатинфосфокінази-МБ у хворих при застосуванні препарату нуклекс та норма-

лізація активності цього ферменту настають швидше [7].

МікроРНК (miRNAs) є ендogenousними невеликими (до 25 нуклеотидів) некодуючими РНК, які регулюють близько 30 % білоккодуєчих генів у геномі людини. За допомогою регулювання експресії генів, що беруть участь у нормалізації росту клітин, скоротливості та електричної провідності, серцеві мікроРНК можуть відігравати важливу роль у фізіології і патології серця. У клітинах судин вони здатні впливати на процеси проліферації, ангиогенез і формування пошкодження неоінтими. Вважають, що пошуки специфічних молекул РНК, які цілеспрямовано регулюватимуть серцеві мікроРНК і здатні нормалізувати дисфункціональні генні мережі, створюють нову перспективу для удосконалення терапії серцево-судинних захворювань [18].

Останнім часом з'явилися повідомлення, що мікроРНК можуть викликати гіпертрофію міокарда, впливати на процеси диференціації, росту, проліферації і апоптозу кардіоміоцитів і клітин судин. Окрім того, внаслідок модуляції експресії генів на посттранскрипційному рівні вони також спроможні змінювати функцію імунної та нервової систем [9, 16, 17]. Отримані експериментальні дані про те, що деякі мікроРНК (miRNA-320) безпосередньо беруть участь у регуляції активності процесів ураження міокарда при ішемії-реперфузії. Було показано, що специфічна блокада активності мікроРНК-320 супроводжувалася зменшенням розмірів інфаркту [22]. Ймовірно, що порушення цих регуляторних функцій мікроРНК можуть призводити до розвитку серцево-судинних захворювань [15, 16, 20, 23, 28].

Нині мало що відомо стосовно конкретних механізмів участі мікроРНК у регуляції функціонального стану серця, коронарних і периферичних судин. У зв'язку з цим метою нашої роботи було вивчення особливостей впливу препарату нуклекс, який скла-

дається з мікроРНК, на функціональний стан серця, коронарного та системного кровообігу та адренергічні і холінергічні механізми регуляції кардіогемодинаміки.

## МЕТОДИКА

Дослідження виконано на 15 здорових собаках обох статей масою від 10 до 25 кг, віком від 2 до 8 років під хлоралозно- (50-75 мг/кг) уретановим (250-350 мг/кг) наркозом. Суміш наркотичних препаратів у фізіологічному розчині (хлоралоза – 1 % і уретан – 5 %) вводили внутрішньовенно. Для запобігання тромбоутворення в системі реєстраційних катетерів і сполучних трубок, манометрів і насосів внутрішньовенно вводили гепарин (“Richter”) з розрахунку 250 МО/кг. Дослідження виконані на тваринах відповідно до вимог “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в дослідних та інших наукових цілях” [1, 3].

При вивченні основних гемодинамічних показників використовували катетеризацію серця та магістральних судин. Опір коронарних артерій досліджували за допомогою резистографії без розкриття грудної порожнини. Для катетеризації і екстракорпоральної програмованої перфузії та резистографії коронарних судин застосовано розроблену раніше методику [4]. Перфузію огинаючої гілки лівої коронарної артерії проводили артеріальною кров'ю тієї ж тварини за допомогою роликів насоса зі стабільним об'ємом подачі крові, який забезпечував підтримання тиску перфузії в межах артеріального тиску. Кров для перфузії забирали з центрального кінця стегнової артерії.

За значеннями перфузійного тиску, яке реєстрували на виході насоса, оцінювали зміни опору судин у басейні перфузії коронарної артерії. Реєстрацію показників кардіогемодинаміки: тиск перфузії коронарної артерії, середній артеріальний тиск,

систоличний тиск у лівому шлуночку серця, швидкість підвищення та зниження тиску в лівому шлуночку серця ( $+dP/dt_{\max}$  і  $-dP/dt_{\max}$ ) здійснювали на поліграфі "Мінгограф-82" фірми "Elema" (Швеція).

Для аналізу механізмів регуляції кровообігу відтворювали адренергічні та холінергічні тестові реакції серця, коронарного та системного кровообігу використано імпульсне введення норадреналіну (0,05, 0,5 та 5,0 мкг) та ацетилхоліну (0,001, 0,01, 0,1 та 1,0 мкг) в об'ємі 0,05 мл фізіологічного розчину безпосередньо у перфузійний кровотік огинаючої гілки лівої коронарної артерії.

Проведено дві серії експериментів: у першій – для визначення чутливості та реактивності серця і судин до препарату нуклекс одноразово вводили різними дозами безпосередньо в перфузійний потік огинаючої гілки лівої коронарної артерії (0,001, 0,01, 1,0 та 10 мг у фізіологічному розчині об'ємом 0,1 мл).

У другій серії експериментів інфузію препарату у коронарний потік (2,5 мг/хв) проводили таким чином, що загальна кількість його в організмі тварини протягом усього експерименту (80–100 хв) не перевищувала 10 мг/кг. Раніше проведеними дослідженнями було встановлено, що саме за умови використання такої дози препарату не спостерігалось побічних ефектів [5].

Кількісні характеристики досліджуваних показників були статистично оброблені із застосуванням критерію *t* Ст'юдента. Статистично достовірними вважали різницю при значеннях  $P \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У більшості дослідів порогова доза препарату, яка викликала короткотривале (10–15 с) розширення коронарних судин, становила 0,1 мг (табл. 1). Протягом перших секунд тиск перфузії коронарної артерії стрімко знижувався, а потім поступово під-

вищувався до вихідного рівня. При цьому значення інших показників гемодинаміки залишилися на вихідних рівнях (рисунок, а).

Слід відмітити, що протягом першої хвилини після початку інфузії нуклексу спостерігали поступове зниження опору коронарних судин, послаблення скорочувальної функції серця та зниження артеріального тиску (рисунок, б).

Кількісну характеристику середньостатистичних результатів щодо змін діяльності серця, коронарного і системного кровообігу при інфузії препарату нуклекс у перфузійний потік коронарної артерії наведено в табл. 2.

Нами було встановлено, що в реалізації дилатаційної реакції коронарних судин на препарат нуклекс брав участь оксид азоту. На тлі постійної блокади NO-синтази за допомогою інфузії специфічного блокатора L-NAME в перфузійний коронарний потік (2,0 мг/хв) одноразове і тривале введення препарату не викликали розширення коронарних судин. Так, якщо в вихідному стані за умов блокади NO-синтази перфузійний тиск у коронарній артерії до одноразового введення або інфузії препарату становив  $19,8 \pm 3,5$  і  $18,9$  кПа  $\pm 3,8$  кПа відповідно, то протягом усього експерименту після введення препарату цей показник знаходився в межах  $19,2 \pm 3,9$  і  $18,1$  кПа  $\pm 4,5$  кПа відповідно.

Результати проведених досліджень свідчать про те, що одноразове введення або тривала інфузія нуклексу у перфузійний потік коронарної артерії справляли коронаророзширюючий ефект. Одноразове введення різних доз препарату у перфузійний артеріальний коронарний потік не викликало суттєвих змін інших досліджуваних показників кардіогемодинаміки.

Для визначення особливостей дії препарату нуклекс на адренергічні і холінергічні механізми регуляції кардіогемодинаміки було проведено аналіз тест-реакцій кровообігу на болюсне введення в перфузійний коронарний потік специфічних стимуляторів

**Таблиця 1. Вплив одноразового введення препарату нуклекс у перфузійний потік огинаючої гілки лівої коронарної артерії на кардіогеодинаміку (M±m; n=10)**

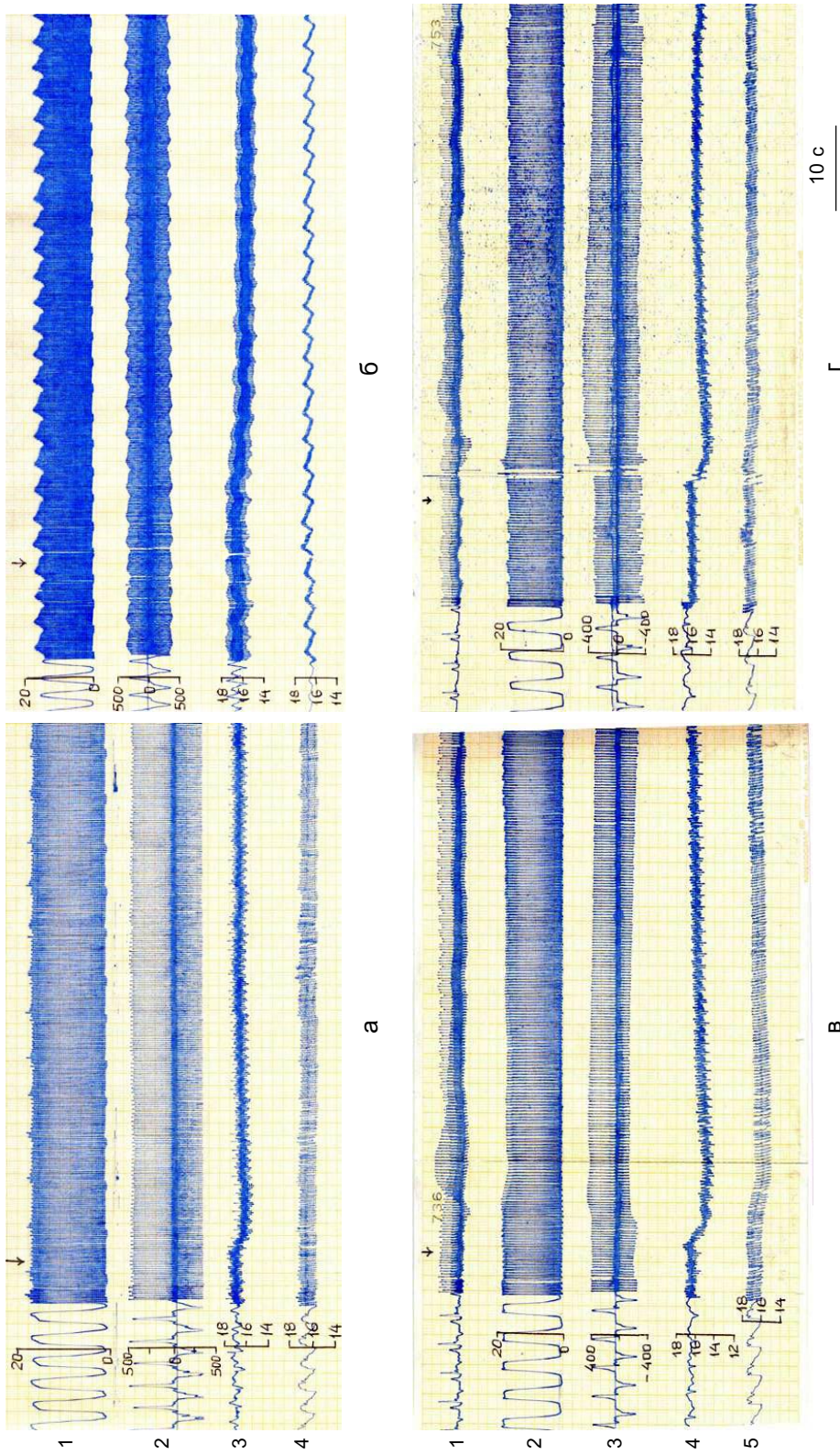
Показник	Вихідні значення	Доза препарату			
		0,01 мг	0,1 мг	1,0 мг	10 мг
Артеріальний тиск, кПа	17,3±1,8	+0,2±0,1	+0,3±0,2	+0,3±0,2	+0,5±0,3
Систолічний тиск у лівому шлуночку серця, кПа	17,9±1,5	+0,3±0,2	+0,4±0,3	+0,3±0,2	+0,6±0,3
Швидкість підвищення тиску в лівому шлуночку, +dP/dt <sub>max</sub> , кПа/с	390,5±25,6	+2,1±0,8	+3,2±1,5	+10,2±2,8	+15,6±5,9
Швидкість зниження тиску в лівому шлуночку, -dP/dt <sub>max</sub> , кПа/с	350,6±27,1	+2,0±0,7	+3,1±0,9	+9,3±3,5	+12,8±5,4
Тиск перфузії коронарної артерії, кПа	20,5±2,1	-0,2±0,1	-0,8±0,3	-1,8±0,2*	-2,6±0,3*

Примітки. У таблиці наведено максимальні значення змін показників (D) у реакції кровообігу протягом 5–15 с після введення препарату. \*P<0,05.

**Таблиця 2. Вплив внутрішньокоронарної інфузії (2,5 мг/хв) препарату нуклекс на кардіогеодинаміку (M±m; n=10)**

Показник	Вихідні значення	Тривалість інфузії препарату, хв							
		1	2	5	10	20	30	60	80
Артеріальний тиск, кПа	16,8±1,7	-0,9±0,4	-0,9±0,5	-0,9±0,3	-1,8±0,8	-1,8±0,7	-1,8±0,6	+0,9±0,5	+0,9±0,4
Систолічний тиск у лівому шлуночку серця, кПа	17,4±1,8	-0,9±0,5	-0,9±0,4	-0,9±0,5	-0,9±0,4	-0,9±0,5	+1,8±0,8	+2,7±0,4*	+2,7±0,3*
Швидкість підвищення тиску в лівому шлуночку, +dP/dt <sub>max</sub> , кПа/с	381,0±21,5	-0,9±0,4	-1,8±0,8	-1,8±0,9	-0,9±0,4	0	0	+2,7±0,3*	+3,6±0,5*
Швидкість зниження тиску в лівому шлуночку, -dP/dt <sub>max</sub> , кПа/с	345,0±19,4	0	0	-0,9±0,5	+0,9±0,4	+1,8±0,3	+1,8±0,4	+3,6±0,4*	+4,5±0,6*
Тиск перфузії коронарної артерії, кПа	17,8±1,8	-1,8±0,1*	-1,8±0,2*	-3,6±0,5*	-5,3±0,8*	-6,1±0,9*	-6,4±0,3*	-7,2±0,6*	-8,9±0,9*

Примітки. \*P<0,05. Відсутність змін показників відносно вихідних значень показана знаком "0".



Зміни кровообігу та адренергічної реактивності серцево-судинної системи після внутрішньокоронарного введення препарату нуклекс: а - одноразове введення 10 мг препарату, б - інфузія препарату (2,5 мг/хв) у перфузійний коронарний потік, в - введення 5 мкг норадrenalіну в перфузійний коронарний потік до внутрішньокоронарної інфузії препарату, г - введення 5 мкг норадrenalіну в перфузійний коронарний потік на 44-й хвилині внутрішньокоронарної інфузії препарату  
 Записи зверху вниз: а і б: 1 - тиск у лівому шлуночку серця (кПа); 2 -  $dP/dt_{max}$  (кПа/с); 3 - тиск перфузії коронарної артерії (кПа); 4 - артеріальний тиск (кПа); в і г: 1 - електрокардіограма у II відведенні; 2 - тиск у лівому шлуночку серця (кПа); 3 -  $dP/dt_{max}$  (кПа/с); 4 - тиск перфузії коронарної артерії (кПа); 5 - артеріальний тиск (кПа). Швидкість руху стрічки - 2,5 мм/с. Стрілками показано момент введення препарату

адренергічних і холінергічних рецепторів серця і коронарних судин – норадреналіну і ацетилхоліну. В контрольних дослідах за фізіологічних умов стимуляція адренергічних рецепторів серця внутрішньокоронарним введенням норадреналіну викликала розширення коронарних судин і зниження артеріального тиску, посилення скорочувальної функції серця (див. рисунок, в).

Інфузія препарату нуклекс призводила до більш виразних розширення коронарних судин та збільшення тиску в лівому шлуночку серця у відповідь на стимуляцію адренергічних рецепторів серця норадреналіном (див. рисунок, г). Крім того, на тлі інфузії препарату в коронарний потік стимуляція адренергічних рецепторів норадреналіном викликала значно більше зростання  $+dP/dt_{\max}$  у лівому шлуночку серця та покращення діастолічної функції серця із підвищенням ступеня зниження  $-dP/dt_{\max}$  порівняно з контрольними дослідями (табл. 3). Водночас інфузія нуклексу сприяла прискоренню процесів відновлення досліджуваних показників кардіогемодинаміки після введення норадреналіну.

Таким чином, препарат нуклекс при внутрішньокоронарній інфузії підвищував адренергічну реактивність серця та покращував відновлення вихідних показників кардіогемодинаміки після стимуляції адренергічних рецепторів серця. Вірогідно, що такі особливості дії препарату зумовлені поліпшенням ендотеліязалежної регуляції діяльності серця та тону судин за участю оксиду азоту. Надзвичайно важливими, з нашої точки зору, є нові дані про роль мікроРНК у регуляції ендотеліальної функції і ангиогенезу [14, 24, 26]. Саме в цьому напрямку досліджень можна вбачати подальші перспективи визначення конкретних механізмів дії мікроРНК на скорочувальну функцію міокарда і тонус судин. Дещо раніше були отримані досить цікаві відомості про те, що деякі варіанти мікроРНК через індукцію нейрональної NO-синтази

здатні змінювати скоротливість гладеньких м'язів судин після гіпоксії [25].

Для дослідження закономірностей впливу препарату нуклекс на холінергічні механізми регуляції кардіогемодинаміки застосовані тест-реакції на введення ацетилхоліну. Для визначення ступенів чутливості та реактивності коронарних судин у відповідь на стимуляцію холінергічних рецепторів серця у дослідях були застосовані такі дози ацетилхоліну, котрі не змінювали скорочувальну функцію серця.

Доступне для ресстрації розширення коронарних судин викликало введення ацетилхоліну в дозі 0,01 мкг, тоді як максимальну реакцію розширення коронарних судин без зміни діяльності серця спостерігали при застосуванні ацетилхоліну в дозі 1,0 мкг. У перші 5–10 с після введення ацетилхоліну тиск перфузії коронарних судин швидко знижувався, а потім протягом наступних 3–4 хв він поступово нормалізувався.

На тлі внутрішньокоронарної інфузії препарату нуклекс виявлено підвищення чутливості холінергічних рецепторів до стимуляції їх ацетилхоліном: при значно менших його дозах виникало розширення коронарних судин (0,001 мкг) у порівнянні з контрольними дослідями (0,01 мкг). Однак значення максимального розширення коронарних судин у цій серії дослідів було меншим. Це, вірогідно, можна пояснити тим, що стимуляція холінергічних рецепторів серця ацетилхоліном викликала меншу дилатаційну реакцію коронарних судин. Помітно зменшилася також тривалість розширення коронарних судин (на 2,0 хв  $\pm$  0,2 хв).

Середньостатистичні результати відносно впливу одноразового введення ацетилхоліну в перфузійний потік коронарної артерії за умов внутрішньокоронарної інфузії препарату нуклекс на тонус судин огинаючої гілки лівої коронарної артерії були такими:

Таблиця 3. Вплив внутрішньокоронарного введення норадреналіну (5,0 мкг) на кардіогемодинаміку на тлі внутрішньокоронарної інфузії (2,5 мг/хв) препарату нуклекс (M±m; n=10)

Показник	Вихідні значення	Час після введення норадреналіну					
		10 с	20 с	30 с	1 хв	2 хв	5 хв
Артеріальний тиск, кПа							
до інфузії	16,5±2,8	-3,6±0,5*	-2,7±0,4*	-1,8±0,3*	-0,9±0,4	-0,9±0,3	0
на тлі інфузії	16,8±3,5	-1,8±0,2**,**	-0,9±0,1**,**	-0,9±0,1**,**	0	0	0
Систолічний тиск у лівому шлуночку серця, кПа							
до інфузії	17,0±3,6	-2,7±0,3*	-1,8±0,2*	-0,9±0,2*	0	0	0
на тлі інфузії	18,0±2,4	-0,9±0,2**,**	+0,9±0,3	+0,9±0,4	0	0	0
Швидкість підвищення тиску в лівому шлуночку, +dP/dt <sub>max</sub> , кПа/с							
до інфузії	389,2±25,8	+54,5±5,6*	+27,3±3,1*	0	0	-27,2±4,2*	
на тлі інфузії	379,3±33,1	+162,5±16,1**,**	+135,1±14,2**,**	+108,9±11,5**,**	+81,4±8,2**,**	-30,0±15,1	-14,3±5,3
Швидкість зниження тиску в лівому шлуночку, -dP/dt <sub>max</sub> , кПа/с							
до інфузії	346,3±38,4	-121,0±13,2*	-120,5±12,3*	-120,4±13,5*	-60,5±6,7*	-25,3±13,8	0
на тлі інфузії	351,5±32,8	-30,5±3,4**,**	-60,5±6,2**,**	0	0	0	0
Тиск перфузії коронарної артерії, кПа							
до інфузії	18,5±2,9	-8,1±0,9*	-4,5±0,6*	-2,7±0,3*	-0,9±0,4	-0,5±0,2	0
на тлі інфузії	16,1±1,9	-7,8±0,5*	-3,4±0,5*	-1,5±0,2*	-0,5±0,3	0	0

\*P&lt;0,05 порівняно з вихідними значеннями, \*\*P&lt;0,05 – з контролем (до інфузії).

Контроль	
введення ацелхоліну, мкг	
0,001	0
0,01	-3,5 ± 0,4
0,1	-6,3 ± 0,7
1,0	-8,1 ± 0,9
Інфузія препарату нуклекс	
введення ацелхоліну, мкг	
0,001	-1,9 ± 0,2
0,01	-2,8 ± 0,3 (*P<0,05)
0,1	-4,1 ± 0,6 (*P<0,05)
1,0	-5,4 ± 0,6 (*P<0,05)

Вихідний рівень тиску перфузії був у контролі 18,4 кПа ± 3,0 кПа, а після інфузії нуклексу – 16,3 кПа ± 2,5 кПа.

Таким чином, отримані результати щодо особливості дії препарату нуклекс на серцево-судинну систему, дають підставу вважати, що в реалізації вазо- і кардіотропної його дії беруть участь зміни функціонального стану адренергічної і холінергічної систем та процесів синтезу оксиду азоту. Всі інші можливі механізми реалізації вазо- і кардіотропної дії такого варіанту мікроРНК, як нуклекс, потребують подальшого вивчення. Але зважаючи на те, що на тлі блокади ендотеліальної NO-синтази за допомогою тривалої внутрішньокоронарної інфузії специфічного блокактора - L-NAME, препарат нуклекс не викликав розширення коронарних судин, цілком вірогідно вважати реальною участь оксиду азоту в механізмі дії цього препарату на серце та коронарні судини. Здатність мікроРНК модулювати функціональний стан ендотеліальних клітин підтверджена іншими авторами [19, 26, 28]. Особливі надії стосовно визначення механізмів дії мікроРНК на кардіогемодинаміку варто очікувати при поглибленому вивченні ролі іонних каналів серцевого м'яза та коронарних і периферичних судин у механізмі дії мікроРНК на кардіогемодинаміку та її нервову і гормональну регуляцію. В цьому відношенні заслуговують на особливу увагу нещодавно отримані дані деяких

дослідників про здатність мікроРНК впливати на рівень експресії генів різних серцевих іонних каналів [27].

## ВИСНОВКИ

1. У дослідах на тваринах за умови цілісного організму зі збереженням природного дихання та кровообігу в грудній порожнині одноразове введення препарату нуклекс викликає короткотривале дозозалежне розширення коронарних судин у басейні огинаючої гілки лівої коронарної артерії.

2. Інфузія препарату нуклекс у перфузійний потік огинаючої гілки лівої коронарної артерії супроводжується розвитком тривалої дилатації коронарних судин.

3. Інфузія препарату нуклекс у перфузійний коронарний потік сприяє покращенню скоротливої і діастолічної функції серця внаслідок зміни адренергічної та холінергічної регуляції діяльності серця, коронарного і системного кровообігу.

А.П. Нещерет, З.Ю. Ткачук, А.А. Мойбенко

## ВЛИЯНИЕ РЫБОНУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА КРОВООБРАЩЕНИЕ И ЕГО АДРЕНЕРГИЧЕСКУЮ И ХОЛИНЕРГИЧЕСКУЮ РЕГУЛЯЦИЮ

Проведены экспериментальные исследования особенностей влияния препарата микроРНК нуклекс на функциональное состояние сердца, коронарного и системного кровообращения, а также адренергические и холинергические механизмы регуляции кардиогемодинамики. Одноразовое введение (0,1–100,0 мг) либо длительная инфузия (2,5 мг/мин) препарата нуклекс в перфузионный поток коронарной артерии вызывали коронарорасширяющий эффект. На фоне инфузии препарата в коронарный поток наблюдали более выраженное расширение коронарных сосудов, увеличение давления в левом желудочке сердца в ответ на стимуляцию адренергических рецепторов сердца норадрепалином (0,05–5,0 мкг внутрикороноарно). Кроме того, инфузия препарата в коронарный поток способствовала ускорению процессов восстановления исследуемых показателей кардиогемодинамики после введения норадрепалина. При внутрикороноарной инфузии нуклекса выявлено повышение чувствительности холинергических рецепторов к стимуляции их ацетилхолином (0,001–1,0 мкг внутрикороноарно). После блокады NO-синтазы (L-NAME,



инфузия 2,0 мг/мин внутрикoronарно) препарат нуклекс не оказывал влияния на тонус коронарных сосудов и деятельность сердца, а также не изменял их адренергическую и холинергическую реактивность.

Ключевые слова: кровообращение, сердце, коронарные сосуды, адренергическая регуляция, холинергическая регуляция, препарат микроРНК нуклекс.

**A.P. Neshcheret, Z.Yu. Tkachuk, A.A. Moibenko**

### **EFFECTS OF RNA ON CIRCULATION AND ITS ADRENERGIC AND CHOLINERGIC REGULATION**

Experimental investigations of the impacts of microRNA agent nucleks on heart function, coronary and systemic circulation as well as on adrenergic and cholinergic mechanisms of cardiohaemodynamics regulation were performed on anaesthetized dogs. Bolus injection (0.1-100.0 mg) or prolonged infusion (2.5 mg/min) of nucleks into perfusion coronary artery blood stream induced coronary dilatation. Under the intracoronary infusion of nucleks we observed more pronounced coronary vasodilatation and left ventricle pressure elevation in response to adrenergic heart receptors stimulation by norepinephrine (0.05-5.0 mkg, intracoronary). Besides that the drug infusion into coronary blood stream promoted the acceleration of recovery processes of the studied cardiohaemodynamics parameters after norepinephrine injection. After intracoronary infusion of nucleks the sensitivity of cholinergic receptors to the stimulation by acetylcholine (0.001-1.0 mkg, intracoronary) increased significantly. After NO-synthase blockade (L-NAME, infusion 2.0 mg/min, intracoronary) nucleks did not cause any effect on coronary vessels tone and heart activity both it did not change their adrenergic and cholinergic reactivity.

Key words: circulation, heart, coronary vessels, adrenergic regulation, cholinergic regulation, microRNA agent nucleks

*A.A. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv*

*Institute of Molecular Biology and Genetics, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv*

### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах (методичні рекомендації). – К., 2006. – 26 с.
2. Кожем'якин Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А., Сайфетдінова Г.А. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. – К.: Авіцена, 2002. – 156 с.
3. Крылов И.А., Маркина Н.С., Красноштанова А.А. и др. Выбор оптимальной схемы получения дрожжевой РНК в условиях современных биохимзаводов БВК и лизина // Биотехнология. – 1992. – № 2. – С. 81-83.

4. Мойбенко А.А. Кардиогенные рефлексy и их роль в регуляции кровообращения. – К.: Наук. думка, 1979. – 263 с.
5. Нуклекс. Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб. № UA/2885/01/02 від 17.03.2005 №112.
6. Орлова Е.В. Разработка и экспериментальное обоснование клинического применения комплексного нуклеотидного препарата из дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – М., 2006. – 44 с.
7. Пархоменко О.М., Кожухов С.М., Ткачук З.Ю. Застосування препарату Нуклекс у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда // Медицина неотложных состояний. - 2009. - № 1(20). - С. 206-208.
8. Патент 66516 Україна, МПК7 А61Р7/00, 37/00, С12N15/10, С07Н21/02, А61К35/72 – Спосіб лікування запальних захворювань та пов'язаних з ними розладів та спосіб покращання рівня показників крові з використанням очищеної дріжджової РНК / Ткачук З.Ю. (Україна) // Бюл. Промислова власність. – 2004. – № 5. – С. 48.
9. Рогаев Е.И., Боринская С.А., Исламгулов В.В., Григоренко А.П. МикроРНК человека в норме и патологии // Мол. биология. - 2008. - 42, № 5. - С. 751-764.
10. Ткачук З.Ю., Чайка Л.А., Либина В.В. и др. Экспериментальное исследование кардиопротективной активности рибонуклеиновой кислоты при катехоламиновом инфаркте миокарда // Вісн. фармації та фармакології. – 2009. - № 3. - С 14-18.
11. Ткачук З.Ю. Вплив препаратів нуклеїнових кислот на агрегацію тромбоцитів людини in vitro // Доп. НАН України. – 2008. – № 8. – С. 164-168.
12. Ткачук З.Ю., Яковенко Т.Г. Вплив препаратів дріжджової РНК на проліферацію стовбурових клітин кісткового мозку мишей при сингенній трансплантації // Там само. – 2006. – № 12. – С. 161-166.
13. Ткачук З.Ю., Ткачук В.В., Ткачук Л.В. Вивчення мембраностабілізуючої та протизапальної дії дріжджової РНК in vitro та in vivo // Біополімери та клітина. – 2006. – 22, № 2. – С. 109-116.
14. Barringhaus K.G., Zamore P.D. MicroRNAs regulating a change of heart // Circulation. – 2009. – 119. – P. 2217-2224.
15. Care A., Catalucci D., Felicetti F. et al. MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy // Nat. Med. – 2007. – 13, № 5. – P. 613-518.
16. Latronico M.V., Catalucci D., Condorelli G. Emerging role of microRNAs in cardiovascular biology // Circulat. Res. – 2007. – 101, № 12. – P. 1225-1236.
17. Latronico M.V.G., Condorelli G. MicroRNAs and cardiac pathology // Nat. Rev. Cardiol. - 2009. - 6. - P. 418-429.
18. Scalbert E., Bril A. Implication of microRNAs in the cardiovascular system // Curr. Opin. Pharmacol. – 2008. – 8, № 2. – P. 181-188.

19. Thum T., Catalucci D., Bauersachs J. MicroRNAs: novel regulators in cardiac development and disease // *Cardiovasc. Res.* - 2008. - **79**, № 4. - P. 562–570.
20. Thum T., Gross C., Fielder J. et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts // *Nature.* - 2008. - № 456. - P. 980-984.
21. Tkachuk Z. Compound, composition and method for the treatment of inflammatory and inflammatory-related disorders. US Patent № 6,737,271, 2004, 38 pp.
22. Ren X.-P., Wu J., Wang X. et al. MicroRNA-320 is involved in the regulation of cardiac ischemia/reperfusion injury by targeting heat-shock protein 20 // *Circulation.* - 2009. **119**. - P. 2357-2366.
23. van Rooij E., Sutherland L.B., Thatcher J.E. et al. Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* - 2008. - **105**, № 35. - P. 13027-13031.
24. Wang Sh., Aurora A.B., Johnson B.A. et al. An endothelial-specific microRNA governs vascular integrity and angiogenesis // *Dev. Cell.* - 2008. - **15**, № 2. P. 261–271.
25. Ward M.E., Toporsian M., Scott A.J. et al. Hypoxia induces a functionally significant and translationally efficient neuronal NO synthase mRNA variant // *J. Clin. Invest.* - 2005. - **115**, № 11. P. 3128–3139.
26. Wu F., Yang Z., Li G. Role of specific microRNAs for endothelial function and angiogenesis // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2009. - 386, № 4. - P. 549-553.
27. Yang B., Lu Y., Wang Z. Control of cardiac excitability by microRNAs // *Cardiovasc. Res.* - 2008. - **79**, № 4. - P. 571-580.
28. Zhang C. MicroRNAs: role in cardiovascular biology and disease // *Clin. Sci. (London).* - 2008. - **114**, № 12. - P. 699-706.

*Ин-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ*  
*E-mail: neshep@ukr.net*

*Матеріал надійшов до редакції 09.09.2009*