

doi: <https://doi.org/10.15407/dopovidi2017.01.079>

УДК 577.113.7:577.3

**В.Б. Щодрий¹, О.В. Козлов¹, А.О. Рибенчук¹, В.В. Бойко²,
В.І. Бортницький², С.В. Рябов², З.Ю. Ткачук¹**

¹ Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, Київ

² Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, Київ

E-mail: shodryj1992@gmail.com, ztkachuk@bigmir.net

Дослідження продуктів взаємодії РНК з манітолом методом піролітичної мас-спектрометрії

Представлено членом-кореспондентом НАН України Д.М. Говоруном

Вивчено структурні особливості молекулярної будови комплексів РНК та манітолу методом піролітичної мас-спектрометрії. Показано, що мас-спектри РНК і комплексу, який є основою препарату нуклекс подібні і характеризуються двома піками. Вони складаються з однакових іонних фрагментів, але питомі інтенсивності їх у нуклексу вища, ніж у РНК. Разом з тим у нуклексу присутній третій за інтенсивністю іонний фрагмент з $m/z = 86$ ($C_3H_6N_2O$), який відсутній у мас-спектрах вихідних речовин. Є підстави вважати, що це продукт взаємодії манітолу та азотистих основ РНК. Збільшення масового співвідношення РНК щодо манітолу призводить до істотного зменшення кількості летких продуктів, характерних для першого піка термодеструкції, і різкого збільшення летких продуктів другого піка.

Ключові слова: манітол, РНК, нуклекс, мас-спектрометрія.

Протягом останніх років лікувальні препарати на основі рибонуклеїнових кислот активно впроваджуються в практичну медицину. Вони є високоефективними, нетоксичними і з широким спектром біологічної дії [1, 2]. Зокрема, РНК-вмісні препарати підвищують імунну реактивність організму, мають противірусну та протизапальну активність, регулюють основні метаболічні шляхи при різних патологічних станах [3].

Із використанням новітніх технологій фармакологічного виробництва на основі дріжджової РНК створено ефективний противірусний препарат широкого спектра дії — нуклекс, який зареєстровано в МОЗ України [4]. Діючою речовиною даного лікарського засобу є високоочищена субстанція дріжджової РНК у комплексі з манітолом. Нуклекс характеризується специфічною противірусною активністю, в основі якої лежать механізми зміни конформації поверхневих антигенів та капсидних білків вірусів. Він пригнічує гемаглютинуючу та нейрамінідазну активність вірусів грипу та парагрипу і таким чином блокує входження вірусів у клітину та його реплікацію. Нуклекс також ефективно діє щодо інших

© В.Б. Щодрий, О.В. Козлов, А.О. Рибенчук, В.В. Бойко, В.І. Бортницький, С.В. Рябов, З.Ю. Ткачук, 2017

ISSN 1025-6415. Допов. Нац. акад. наук Укр. 2017. № 2

79

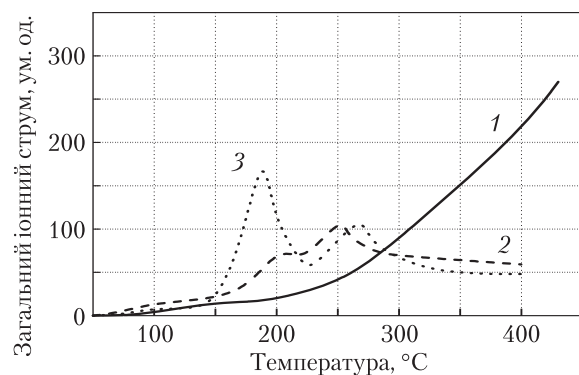


Рис. 1. Температурна залежність загального іонного струму виділення летких продуктів термодеструкції: 1 – манітол; 2 – РНК; 3 – нуклекс

Таблиця 1. Температура розкладання (*t*), загальний іонний струм (*J*) та кількість іонних фрагментів (*n*) при піролізі досліджуваних зразків

Об'єкт дослідження	<i>t</i> , °C	<i>J</i> , ум. од.	<i>n</i> , од.
Манітол (М)	400	213	51
	430	270	50
Нуклеїнова кислота (РНК)	200	75	14
	256	103	20
М : РНК = 1 : 1	400	59	13
	198	294	45
	280	109	25
	360	84	24
М : РНК = 1 : 2	400	53	14
	196	262	38
	270	132	28
М : РНК = 1 : 2,5 (нуклекс)	400	53	12
	194	152	25
	273	100	16
М : РНК = 1 : 5	400	48	13
	195	117	22
	270	90	18
М : РНК = 2 : 1	400	47	12
	200	380	46
М : РНК = 5 : 1	400	175	40
	200	172	32
	430	208	34

вірусів, які спричиняють ГРВІ і, отже, швидко забезпечує профілактичну та лікувальну дію. Можна припустити, що такої специфічної противірусної активності нуклекс набуває внаслідок зміни просторової структури РНК під час взаємодії з манітолом, а також за рахунок комплексоутворення між РНК та манітолом. Оскільки препарат нуклекс являє собою продукт взаємодії манітолу з РНК, становило інтерес дослідити цей комплекс за допомогою методу піролітичної спектроскопії. Даний метод дає можливість оцінити структурні особливості молекулярної будови складних органічних комплексів за складом продуктів їх термодеструкції [5, 6]. Структурні особливості та стійкість досліджуваних комплексів вивчали у різних співвідношеннях їх компонентів – манітолу та РНК.

Матеріали та методи. У дослідженні використовували манітол ($C_6H_8(OH)_6$) – шестиатомний спиртовий цукор (стереоізомер сорбітолу) фірми PHARMAX LIMITED (Великобританія) та високоочищену дріжджову РНК фірми Goodwill associates inc. (США). Дослідження проводили на мас-спектрометрі МХ-1321, який забезпечує визначення компонентів газових сумішей у діапазоні масових чисел 1–4000. Маса зразків становила 0,2 мг, дослідження виконані за стандартною методикою [7]. Обробку мас-спектрів летких продуктів термодеструкції досліджуваних об'єктів здійснювали за допомогою комп'ютерної програми, яка дає можливість реєструвати інтенсивність кожного газоподібного продукту по інтегральній площі під відповідним піком. Вивчали температурну залежність зміни інтенсивності виділення летких продуктів термодеструкції досліджуваних об'єктів та загальний іонний струм (*J*). Також визначали склад іонних фрагментів, що утворюються при терморозкладанні зразків. Інтенсивність (*I*) виділення летких продуктів (іонних фрагментів), які реєструються в мас-спектрах,

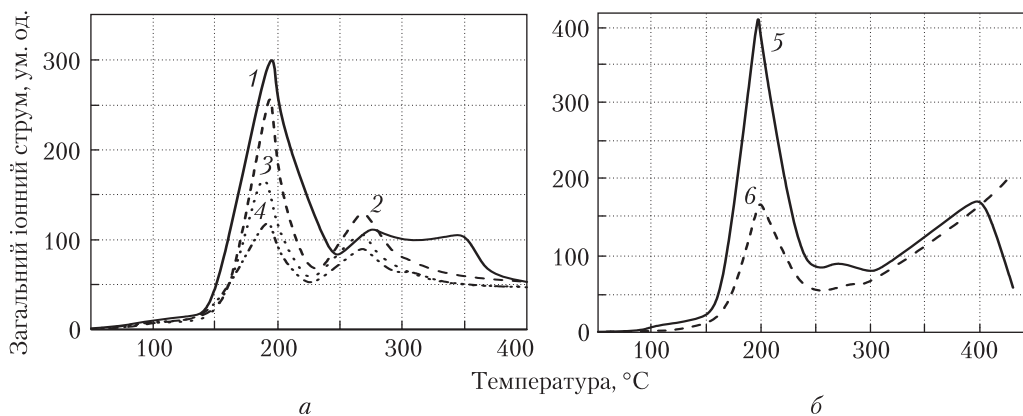


Рис. 2. Температурна залежність загального іонного струму виділення летких компонентів при піролізі продуктів взаємодії манітолу та РНК у співвідношеннях 1 : 1 (1); 1 : 2 (2); 1 : 2,5 (нуклекс) (3); 1 : 5 (4); 2 : 1 (5); 5 : 1 (6)

відображали в умовних одиницях. Одержані мас-спектри продуктів деструкції порівнювали з мас-спектрами каталогів [8, 9].

Результати дослідження. Термограми піролізу (температурна залежність загального іонного струму виділення летких продуктів) термодеструкції манітолу, РНК та їх комплексу (нуклекс) наведено на рис. 1. Як видно з рисунка, манітол (крива 1) є термостійкою речовиною, яка при нагріванні до 150 °С виділяє лише 10 іонних фрагментів із загальним іонним струмом 15 ум. од. (табл. 1). Зі збільшенням температури нагрівання манітолу до 250 °С спостерігається повільне виділення летких продуктів ($J = 39$ ум. од.). Далі швидкість термодеструкції стрімко зростає, що пояснюється температурою кипіння манітолу в межах 267–280 °С. З підвищенням температури до 430 °С у мас-спектрі реєструється 50 іонних фрагментів, а загальний іонний струм зростає в 18 разів порівняно з показником при 150 °С (див. табл. 1). Найбільш інтенсивним летким компонентом при піролізі манітолу є вода ($m/z = 18$), а також продукти, які містять у своєму складі в основному альдегідні або спиртові групи: CH_2CHO ($m/z = 43$); CHO ($m/z = 29$); CH_2OH ($m/z = 31$); CH_3CHO , CH_2CHOH ($m/z = 44$); $\text{C}_4\text{H}_2\text{O}$ ($m/z = 73$), кількість яких наведено в табл. 2.

Термограма РНК (див. рис.1, крива 2) відрізняється наявністю двох максимумів виділення летких компонентів: при 200 °С із загальним іонним струмом 75 ум. од. та при 256 °С із загальним іонним струмом 103 ум. од. і кількістю іонних фрагментів 14 та 20 од. відповідно (див. табл. 1). Як і у випадку з манітолом, у процесі піролізу РНК найбільш інтенсивно виділяється вода ($m/z = 18$) (див. табл. 2). В основному мас-спектр РНК для обох стадій термодеструкції складається з тих самих іонних фрагментів, що і мас-спектр манітолу. Такий характер мас-спектра РНК можна пояснити наявністю в ній цукру рибози ($\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_5$). Відрізняється спектр РНК від спектра манітолу наявністю піка з $m/z = 16$, що характерно для іонних фрагментів NH_2 . Крім того, він відрізняється вищою питомою інтенсивністю летких продуктів з $m/z = 17$ та $m/z = 18$, що, вочевидь, пов'язано з наявністю таких іонних фрагментів, як NH_3 та NH_4^+ , які утворюються внаслідок деструкції чотирьох азотистих основ. Водночас при 256 °С реєструються леткі компоненти з $m/z = 111$ ($\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_3\text{O}$) і $m/z = 69$ ($\text{C}_3\text{H}_3\text{NO}$), які можливо, утворюються під час розкладання пуринів піримідинів [10].

Нуклекс при піролізі також має два чітко виражених піки на термограмі загального іонного струму (див. рис. 1, крива 3). Якщо для РНК загальний іонний струм на першій стадії термодеструкції в 1,4 раза менший, ніж на другій стадії, то для нуклексу, навпаки, при температурі максимального виділення летких компонентів на першій стадії ($t = 194\text{ }^{\circ}\text{C}$) він на 52 % більший за такий, що фіксується для другої стадії ($t = 273\text{ }^{\circ}\text{C}$) (див. табл. 1). Порівняно з вихідною РНК за однакових температурних умов ($200\text{ }^{\circ}\text{C}$) загальний іонний струм

Таблиця 2. Вірогідні іонні фрагменти та питома інтенсивність їх виділення в мас-спектрах при піролізі манітолу та РНК

m/z	Іонний фрагмент	$I \cdot 10^4$, ум. од.			
		Манітол		РНК	
		150, $^{\circ}\text{C}$	430, $^{\circ}\text{C}$	200, $^{\circ}\text{C}$	256, $^{\circ}\text{C}$
15	CH_3	—	0,36	—	—
16	NH_2	—	—	0,02	0,12
17	$\text{OH}; \text{NH}_3$	0,18	0,49	0,91	1,07
18	$\text{H}_2\text{O}; \text{NH}_4$	0,99	2,46	4,86	5,02
27	C_2H_3	—	0,45	-	0,04
28	$\text{CO}; \text{C}_2\text{H}_4$	—	0,73	0,10	0,37
29	$-\text{C}_2\text{H}_5; \text{CHO}$	—	1,46	0,01	0,02
30	CH_2O	—	0,52	—	—
31	CH_2OH	—	1,03	0,02	—
32	CH_3OH	—	0,39	—	—
41	C_3H_5	0,029	0,24	0,04	0,11
43	$\text{C}_3\text{H}_7; \text{CH}_2\text{CHO}$	0,075	1,60	0,12	0,35
44	$\text{CO}_2; \text{CH}_3\text{CHO}; \text{CH}_2\text{CHOH}$	—	0,89	0,53	1,67
45	CH_3CHOH	—	0,28	—	—
55	$\text{C}_3\text{H}_3\text{O}$	0,053	0,55	0,05	0,08
56	$\text{C}_3\text{H}_4\text{O}$	—	0,43	—	—
57	$\text{C}_3\text{H}_5\text{O}$	0,038	0,41	0,06	0,08
60	$\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2; \text{C}_3\text{H}_8\text{O}$	—	0,26	—	0,04
61	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2; \text{C}_3\text{H}_9\text{O}$	—	0,71	—	—
69	$\text{C}_4\text{H}_5\text{O}; \text{C}_3\text{H}_3\text{NO}$	0,022	0,16	0,02	0,16
73	$\text{C}_4\text{H}_2\text{O}; \text{C}_4\text{H}_4\text{N}$	—	0,97	0,01	—
74	$\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$	—	0,49	—	—
103	$\text{C}_6\text{H}_{15}\text{O}$	—	0,6	—	—
110	$\text{C}_5\text{H}_2\text{O}_3$	—	0,20	—	—
111	$\text{C}_4\text{H}_2\text{N}_2\text{O}_2; \text{C}_4\text{H}_5\text{N}_3\text{O}$	—	—	—	0,23
133	$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_4$	—	0,18	—	—

для нуклексу в 1,5 раза вищий, а кількість іонних фрагментів (n) — у 2 рази більша (див. табл. 1). Швидкість термодеструкції нуклексу на першій стадії значно вища, ніж у РНК. На це вказує кут нахилу кривої термограми 3 порівняно з кривою термограми 2 на рис. 1. Водночас на другій стадії нагрівання РНК та нуклексу швидкість термодеструкції прак-

Таблиця 3. Вірогідні іонні фрагменти та питома інтенсивність їх виділення в мас-спектрах при піролізі продуктів взаємодії манітолу (М) та РНК у співвідношеннях 1:1; 1:2; 1:2,5 (нуклес); 1:5

m/z	Іонний фрагмент	I·10 ⁴ , ум. од.							
		М : РНК = 1 : 1		М : РНК = 1 : 2		М : РНК = 1 : 2,5 (нуклес)		М : РНК = 1 : 5	
		198 °C	280 °C	196 °C	270 °C	194 °C	273 °C	195 °C	270 °C
15	CH ₃	0,16	0,04	0,08	—	0,02	—	—	—
16	NH ₂	0,06	0,06	0,04	0,15	0,04	0,13	0,03	0,08
17	OH; NH ₃	1,62	0,60	1,88	1,12	1,59	0,82	1,08	0,77
18	H ₂ O; NH ₄	6,16	3,01	6,23	5,49	6,24	3,60	5,20	3,81
27	C ₂ H ₃	0,22	0,09	0,13	0,05	0,06	0,04	0,04	0,04
28	CO; C ₂ H ₄	0,35	0,32	0,26	0,59	0,19	0,35	0,08	0,37
29	-C ₂ H ₅ ; CHO	0,66	0,19	0,41	0,08	0,19	0,04	0,11	0,07
31	CH ₂ OH	0,57	0,17	0,30	0,08	0,16	0,03	0,09	0,06
41	C ₃ H ₅	0,30	0,13	0,19	0,15	0,09	0,10	0,05	0,11
43	C ₃ H ₇ ; CH ₂ CHO	1,18	0,38	0,83	0,30	0,33	0,17	0,22	0,20
44	CO ₂ ; CH ₃ CHO; CH ₂ CHOH	1,29	2,07	1,08	3,59	0,55	2,64	0,49	2,41
45	CH ₃ CHOH	0,69	0,06	0,41	0,02	0,18	—	0,12	0,04
55	C ₃ H ₃ O	0,38	0,15	0,23	0,05	0,12	0,03	0,07	—
56	C ₃ H ₄ O	0,28	0,02	0,15	—	0,03	—	—	—
57	C ₃ H ₅ O	0,78	0,15	0,45	0,04	0,19	0,03	0,11	—
58	CH ₃ CH ₂ CHO	0,49	—	0,31	—	0,12	—	0,06	—
60	C ₂ H ₄ O ₂ ; C ₃ H ₈ O	0,29	0,05	0,14	0,02	0,07	—	0,02	—
61	C ₃ H ₉ O	0,30	0,07	0,09	—	—	—	—	—
69	C ₄ H ₅ O; C ₃ H ₃ NO	0,86	0,10	0,60	0,03	0,29	—	0,14	—
73	C ₄ H ₂ O; C ₄ H ₄ N	1,00	0,12	0,44	0,05	0,17	—	0,07	0,02
74	C ₄ H ₃ O	0,33	—	0,12	—	—	—	—	—
85	C ₃ H ₅ N ₂ O	0,33	—	0,17	—	—	—	—	—
86	C ₃ H ₆ N ₂ O	3,12	0,11	1,60	0,02	0,78	—	0,38	—
103	C ₆ H ₁₅ O	0,45	—	0,13	—	—	—	—	—
112	C ₄ H ₃ N ₂ O ₂ ; C ₄ H ₆ N ₃ O	0,07	—	—	0,05	—	—	—	0,03
135	C ₅ H ₅ N ₅	0,08	—	0,11	—	—	—	0,10	—
181	C ₂₈ H ₁₃ N ₄ O	—	—	—	0,33	—	—	—	—

тично однакова. Максимум виділення летких продуктів нуклексу на другій стадії нагрівання зсувається на 17 °С у бік високих температур порівняно з вихідною РНК, хоча загальний іонний струм та кількість іонних фрагментів в екстремальних точках (для РНК – 256 °С, для нуклексу – 273 °С) майже однакові (див. табл. 1). Це свідчить про відмінності в структурній організації нуклексу порівняно з вихідною РНК.

В основному мас-спектр нуклексу складається з таких самих іонних фрагментів, що і мас-спектр РНК, але питома інтенсивність їх вища, особливо на першій стадії термороз-

Таблиця 4. Вірогідні іонні фрагменти та питома інтенсивність їх виділення в мас-спектрах при піролізі продуктів взаємодії манітолу (М) та РНК у співвідношеннях 2:1 та 5:1

m/z	Іонний фрагмент	I·10 ⁴ , ум. од.			
		М : РНК = 2 : 1		М : РНК = 5 : 1	
		200 °С	400 °С	200 °С	430 °С
15	CH ₃	0,21	0,19	0,08	0,26
16	NH ₂	0,06	0,06	—	—
17	OH; NH ₃	1,13	0,33	0,65	0,24
18	H ₂ O; NH ₄	5,55	1,23	3,05	1,26
27	C ₂ H ₃	0,27	0,26	0,12	0,30
28	CO; C ₂ H ₄	0,37	0,26	0,11	0,33
29	-C ₂ H ₅ ; CHO	0,83	0,69	0,32	1,06
31	CH ₂ OH	0,67	0,52	0,33	0,74
41	C ₃ H ₅	0,34	0,13	0,15	0,12
43	C ₃ H ₇ ; CH ₂ CHO	1,50	0,81	0,64	1,09
44	CO ₂ ; CH ₃ CHO; CH ₂ CHOH	1,41	0,44	0,61	0,48
45	CH ₃ CHOH	0,94	0,13	0,40	0,17
55	C ₃ H ₃ O	0,45	0,14	0,19	0,30
56	C ₃ H ₄ O	0,32	0,21	0,15	0,21
57	C ₃ H ₅ O	1,01	0,06	0,46	0,25
58	CH ₃ CH ₂ CHO	0,65	—	0,24	0,10
60	C ₂ H ₄ O ₂ ; C ₃ H ₈ O	0,40	0,09	0,15	0,14
61	C ₂ H ₅ O ₂ ; C ₃ H ₉ O	0,45	0,29	0,23	0,41
69	C ₄ H ₅ O; C ₄ H ₇ O; C ₃ H ₃ NO	1,03	0,10	0,40	0,10
73	C ₄ H ₂ O; C ₄ H ₄ N	1,34	0,36	0,60	0,53
74	C ₄ H ₃ O	0,39	0,16	0,16	0,26
85	C ₂ HN ₂ O ₂	0,40	0,06	0,15	0,05
86	C ₄ H ₆ O ₂ ; C ₂ H ₂ N ₂ O ₂	3,42	0,12	1,28	0,08
103	C ₆ H ₁₅ O	0,67	0,19	0,31	0,34
133	C ₅ H ₉ O ₄	0,14	—	—	0,02

кладання при 194 °С. Слід зазначити, що третім за інтенсивністю іонним фрагментом у мас-спектрі нуклексу при 194 °С є легкий компонент з $m/z = 86$ ($C_3H_6N_2O$ [10]), який відсутній у мас-спектрах вихідних речовин. Можливо, це продукт взаємодії манітолу та азотистих основ РНК.

У подальшому ми вивчали термограми продуктів взаємодії манітолу з РНК із різним співвідношенням їх компонентів (рис. 2). Для продуктів з однаковим масовим співвідношенням манітол : РНК (1 : 1) на першій стадії нагрівання спостерігається широкий температурний інтервал терморозкладання від 140 до 250 °С. Максимум виділення легких продуктів досліджуваного продукту спостерігається при 198 °С, з одночасним утворенням 45 іонних фрагментів, що в 3 рази більше, ніж для вихідної РНК, із загальним іонним струмом 294 ум. од. (див. табл. 1). Як видно з табл.3, у мас-спектрі даного продукту при 198 °С реєструються всі іонні фрагменти, що є в мас-спектрі манітолу при 430 °С, а також іонні фрагменти, що притаманні мас-спектру РНК при 256 °С. Крім того, утворюються легкі продукти з $m/z = 85$ ($C_3H_5N_2O$); $m/z = 86$ ($C_3H_6N_2O$); $m/z = 112$ ($C_4H_3N_2O_2$) та $m/z = 135$ ($C_3H_6N_2O$). Діапазон другої стадії термодеструкції комплексу манітол : РНК із співвідношенням 1 : 1 досить широкий — від 275 до 350 °С з майже постійним загальним іонним струмом в межах (110 ± 5) ум. од. Характеристика термодеструкції цього комплексу відрізняється від характеристики вихідної РНК і нуклексу.

Для продуктів, у яких частка РНК перевищує частку манітолу (див. рис. 2, криві 2–4), на термограмах чітко простежується тенденція зменшення показників загального іонного струму зі зростанням виділення легких компонентів, як у випадку РНК, при однакових температурах в екстремумах. Відповідним чином зменшується кількість іонних фрагментів та їх питома інтенсивність, що реєструються в мас-спектрах (див. табл. 3). Це може свідчити про утворення більш міцних міжмолекулярних зв'язків між молекулами манітолу та азотистими основами РНК у разі збільшення частки РНК.

Для комплексів, у яких частка манітолу, навпаки, більша за частку РНК (манітол : РНК 2 : 1), діапазон першої стадії термодеструкції також збільшується порівняно з вихідною РНК (див. рис. 2). У цьому випадку загальний іонний струм та кількість легких компонентів найбільші порівняно з усіма досліджуваними комплексами (див. табл. 1). Друга стадія термодеструкції цього продукту зсувається в бік більш високих температур з максимумом при 400 °С (див. рис. 2, крива 5).

Для комплексу манітол : РНК із співвідношенням 5 : 1 загальний іонний струм та кількість легких продуктів на першій стадії термодеструкції при 200 °С менші, ніж при 400 °С (див. табл. 1). А при нагріванні від 250 °С спостерігається таке саме зростання загального іонного струму, як і для вихідного манітолу (див. рис. 2, крива 6). Мас-спектр продуктів з переважною часткою манітолу характеризується наявністю всіх іонних фрагментів, що притаманні вихідному манітолу та РНК, але їх питома інтенсивність вища, ніж у нуклексу (табл. 4).

Аналізуючи результати досліджень комплексів РНК і манітолу методом мас-спектрометрії, можна констатувати, що манітол взаємодіє з азотистими основами РНК, змінюючи хімічну будову останньої. Збільшення масового співвідношення РНК щодо манітолу призводить до істотного зменшення кількості легких продуктів, характерних для першого піка термодеструкції і різкого збільшення легких продуктів другого піка. Найімовірніше, зі

збільшенням співвідношення РНК до манітолу зростає його здатність зв'язуватися з азотистими основами РНК. За рахунок цього перерозподілу різних летких продуктів з різним співвідношенням між РНК та манітолом утворюються різні комплекси, які, як показали наші попередні дослідження, відрізняються за біологічною активністю. Виявилося, що комплекс РНК : манітол із співвідношенням 2,5 : 1 набуває специфічної конформації з широким спектром противірусної дії, який не притаманний ані РНК, ані манітолу [11].

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Земсков А.М., Передерий В.Г., Земсков В.М., Бычкова Н.Г. Иммунокорригирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение. Київ: Здоров'я, 1994. 232 с.
2. Ткачук З.Ю., Ткачук В.В., Ткачук Л.В. Вивчення мембраностабілізуючої і протизапальної дії дріжджової РНК *in vivo* та *in vitro*. *Біополімери і клітина*. 2006. **22**, № 2. С. 109–116.
3. Фролов В.М., Ткачук З.Ю., Круглова О.В. Застосування імуномодулятора нуклеїнат у клінічній практиці. *Інфекційні хвороби*. 2012. № 4. С. 82–90.
4. Андрейчин М.А., Ткачук З.Ю., Йосик Я.І. Ефективність Нуклексу при гострих респіраторних вірусних інфекціях. *Журн. НАМН України*. 2013. **19**, № 1. С. 100–103.
5. Хмельницький Р.А., Лукашенко І.М., Бродский Е.С. Пиролитическая масс-спектрометрия высокомолекулярных соединений. Москва: Химия, 1980. 280 с.
6. Мадорский С. Термическое разложение органических полимеров. Москва : Мир, 1967. 328 с.
7. Бойко В.В., Рябов С.В., Кобрина Л.В. и др. Процессы биодegradации сегментированных полиуретанов. *Укр. хим. журн.* 2007. **73**, № 7. С. 51–60.
8. Бейнон Дж. Масс-спектрометрия и ее применение в органической химии. Москва: Мир, 1964. 701 с.
9. Каталог сокращенных масс-спектров. Новосибирск: Наука, 1981. 187 с.
10. Gross M.L., Lyon P.A., Dasgupta A., Gupta N.K. Mass spectral studies of probepyrolysis products of intact oligoribonucleotides. *Nucleic Acids Res.* 1978. **5**, No 8. P. 2695–2704.
11. Вівчарик М.М., Ільченко О.О., Левченко С.М., Ткачук З.Ю. Комплексоутворення РНК з манітолом, його спектральні характеристики та біологічна активність. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2016. № 10. С. 78–83. doi: <https://doi.org/10.15407/dopovidi2016.10.078>.

Надійшло до редакції 01.09.2016

REFERENCES

1. Zemskov, A. M., Perederiy, V. G., Zemskov, V. M., Bychkova, N. G. (1994). Immunocorrecting nucleic drugs and their clinical application, Kiev. Zdorovia (in Russian).
2. Tkachuk, Z. Yu., Tkachuk, V. V., Tkachuk, L. V. (2006). Biopolym. Cell, 22, Iss. 3, pp. 109-116.
3. Frolov, V. M., Tkachuk, Z. Yu., Kruglova, O. V. (2012). Infektsiini khvorooby, No 4, pp. 82-90 (in Ukrainian).
4. Andreychyn, M. A., Tkachuk, Z. Yu., Yosyk, Y. I. (2013). Zhurn. NAMN Ukrainy, 19, No 1, pp. 100-103 (in Ukrainian).
5. Khmel'nitsky, R. A., Lukashenko, I. M., Brodsky, E. S. (1980). Pyrolytycheskaya mass spektrometryya vysokomolekulyarnyh soedinenii. Moscow: Khimiya (in Russian).
6. Madorsky, S. (1967). Thermal decomposition of organic polymers, Moscow: Mir (in Russian).
7. Boyko, V. V., Ryabov, S. V., Kobrin, L. V. et al. (2007). Ukr. Khim. Zhurn. 73, No 7, pp. 51-60 (in Russian).
8. Beynon, Dzh. (1964). Mass spectrometry and its application in organic chemistry. Moscow: Mir (in Russian).
9. Catalog of abbreviated mass-spectra (1981). Novosibirsk: Nauka (in Russian).
10. Gross, M. L., Lyon, P. A., Dasgupta, A., Gupta, N. K. (1978). Nucleic Acids Res., 5, No 8, pp. 2695-2704.
11. Vivcharyk, M. M., Ilchenko, A. A., Levchenko, S. M., Tkachuk, S. Yu. (2016). Dopov. Nac. akad. nauk Ukr., No 10, pp. 78-83 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.15407/dopovidi2016.10.078>

Received 01.09.2016

В.Б. Шодрий¹, О.В. Козлов¹, А.О. Рыбенчук¹, В.В. Бойко²,
В.И. Бортницкий², С.В. Рябов², З.Ю. Ткачук¹

¹Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, Киев

²Институт химии высокомолекулярных соединений НАН Украины, Киев

E-mail: shodryj1992@gmail.com, ztkachuk@bigmir.net

ИЗУЧЕНИЕ ПРОДУКТОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ РНК С МАННИТОЛОМ МЕТОДОМ ПИРОЛИТИЧЕСКОЙ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ

Изучены структурные особенности молекулярного строения комплексов РНК и маннитола методом пи-ролитической масс-спектрометрии. Показано, что масс-спектры РНК и комплекса, который является основой препарата нуклекс подобны и характеризуются двумя пиками. Они состоят из одинаковых ионных фрагментов, но удельная интенсивность их у нуклекса выше, чем в РНК. В то же время в нуклексе присутствует третий по интенсивности ионный фрагмент с $m/z = 86$ ($C_3H_6N_2O$), который отсутствует в масс-спектрах исходных веществ. Есть причины считать, что это продукт взаимодействия маннитола и азотистых оснований РНК. Увеличение массового соотношения РНК по отношению к маннитулу приводит к существенному уменьшению количества летучих продуктов, характерных для первого пика термодеструкции, и резкого увеличения летучих продуктов второго пика.

Ключевые слова: маннитол, РНК, нуклекс, масс-спектрометрия.

V.B. Shchodryi¹, O.V. Kozlov¹, A.O. Rybenchuk¹, V.V. Boyko²,
V.I. Bortnitskiy², S.V. Rybov², Z.Yu. Tkachuk¹

¹Institute of Molecular Biology and Genetics of the NAS of Ukraine, Kiev

² Institute of Macromolecular Chemistry of the NAS of Ukraine, Kiev

E-mail: shodryj1992@gmail.com, ztkachuk@bigmir.net

STUDY OF PRODUCTS OF THE INTERACTION OF RNA WITH MANNITOL, BY USING THE PYROLYTIC MASS SPECTROMETRY METHOD

We studied the structural features of the molecular structure of a complex of RNA and mannitol by means of thermal mass spectrometry. It is shown that the mass spectra of RNA and the complex, which is the basis of medicine Nuclex, are similar and characterized by two peaks. They consist of the same ion fragments, but their relative intensity in the case of Nuclex is higher than in RNA. However, Nuclex has the fragment third in ion intensity with $m/z = 86$ ($C_3H_6N_2O$), which is absent in the mass spectra of the original substances. There is a reason to believe that it is a product of the interaction of mannitol and nitrogenous bases of RNA. Increasing the weight ratio of RNA in relation to mannitol leads to a significant reduction in the number of volatile products specific to the first thermal peak and to a drastic increase in volatile products of the second peak.

Keywords: mannitol, RNA, Nuclex, mass-spectrometry.