

**Republic of Iraq**  
**Ministry of Higher Education**  
**and Scientific Research**  
**University of Mosul**  
**College of Pharmacy**



**Effect of Mirabegron on bovine coronary tone**  
**in comparison to aortic tone in rats: role of**  
**NO**

**A thesis**

**Submitted to the Council of the**  
**College of Pharmacy/ University of Mosul**

**As a partial Fulfillment of the Requirement for the Degree of Master of**  
**Science in Pharmacy**

**By**

**Rahma Saadaldain Mohammed Almallah**

**(B.Sc. Pharmacy 2015)**

**Supervised By**

**Assistant Prof. Hani Mhedi Almukhtar**

**Ph.D. in pharmacology**

---

**1445 A.H.**

**2024A.D**

---

---

## Abstract

Mirabegron, the first approved  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist, is indicated for the treatment of overactive bladder. Research indicates that  $\beta_3$  agonists induced prompt relaxation in rat aortic and human coronary vessels through a pathway mediated by NO. This study is designed to examine the effect of mirabegron on the contractility of isolated bovine coronary artery and to determine the role of NO in mirabegron mediated effects and to compare this mirabegron effect with its effect on rat thoracic aorta.

Isolated tissue bath was used to assess the effect of mirabegron on the contractility of isolated bovine coronary segments. The effect of mirabegron on NO as a downstream signal was examined by incubation of the vessels with MB (30 micro-molar). In addition, the plasma level of NO was measured by spectrophotometric analysis at 540 nm with a specialized kit.

Mirabegron 10  $\mu$ M evoked relaxation in isolated bovine coronary artery segments in a dose-dependent manner. The relaxation was significantly inhibited by the presence of high potassium chloride (KCl) (70mM) and methylene blue (MB) (30 $\mu$ M). Furthermore, mirabegron was observed to enhance in vivo nitric oxide (NO) levels, a crucial signaling molecule maintaining cardiovascular equilibrium.

Collectively, our findings illustrate that mirabegron 10 $\mu$ M induces coronary vascular relaxation mediated at least in part by the activation of both NO and  $K^+$  channels. These findings need to consider these mechanisms when translating mirabegron's effects to clinical applications.

---

---

I wish to thank **my mother, my mother-in-law** for taking care of everything when I couldn't, my brothers for their continuous encouragement and help. A big thanks to my little children Jad and Haya, they are the best investment to me and their existence is the reason behind any achievement and success in my life.

Finally, I would like to thank all **colleagues and friends** who helped and supported me with their great experiences and encouragement and motivation their praying and blessing.

I will never be able to pay my debt of gratitude in full to you all



جامعة الموصل

كلية الصيدلة

## تأثير الميرابيغرون على إنقباض الشريان التاجي في الأبقار مقارنة بإنقباض الأبهـر في الجرذان: دور NO

رسالة مقدمة الى كلية الصيدلة/ جامعة الموصل كجزء من متطلبات الحصول على

شهادة الماجستير في الصيدلة

من قبل الطالبة

**رحمة سعد الدين محمد**

بإشراف

الأستاذ المساعد الدكتور هاني مهدي المختار

دكتوراه في علم الأدوية

## الخلاصة

أثبت ميرابيجرون، أول ناهض معتمد لمستقبلات الأدرينالية بيتا 3، والمخصص لعلاج فرط نشاط المثانة، تأثيرًا إيجابيًا في قصور القلب. تشير الأبحاث إلى أن منبهات بيتا 3 تسبب استرخاءً سريعًا في الأوعية التاجية للأبهر والأوعية البشرية لدى الجرذ من خلال مسار يتوسطه NO. تناولت هذه الدراسة تأثير ميرابيجرون على انقباض شرائح الشريان التاجي البقري.

باستخدام حمامات الأنسجة المعزولة، تم تقييم تأثير ميرابيجرون على انقباض مقاطع الشريان التاجي البقري. تم قياس مستوى البلازما من NO باستخدام مجموعة متخصصة. تم تحديد NO عن طريق قياس تركيزات نترت البلازما عن طريق التحليل الطيفي عند 540 نانومتر.

أثار ميرابيجرون الاسترخاء في أجزاء الشريان التاجي البقري بطريقة تعتمد على الجرعة. ومع ذلك، تم تثبيط هذا التأثير بوجود كلوريد البوتاسيوم (70 ملي مولاري) وأزرق الميثيلين (30 ميكرومولاري). تم العثور على كل من قناة البوتاسيوم ومسارات NO تلعب دورًا في الاسترخاء الناجم عن الميرابيجرون. علاوة على ذلك، لوحظ أن ميرابيجرون يعزز مستويات أكسيد النيتريك (NO) في الجسم الحي، وهو جزيء إشارة مهم يحافظ على توازن القلب والأوعية الدموية.

بشكل جماعي، توضح النتائج التي توصلنا إليها أن ميرابيجرون يحفز استرخاء الأوعية التاجية من خلال تنشيط قنوات NO وK+. تؤكد هذه النتائج على الحاجة إلى النظر في هذه الآليات عند ترجمة تأثيرات ميرابيجرون إلى التطبيقات السريرية.