

Л. В. Бойцова¹, О. С. Хромов¹, Н. В. Добреля¹, В. О. Козловський²,
А. І. Соловійов¹

Вивчення гострої токсичності комбінації аргініну та таурину й її впливу на стан системного кровообігу

¹Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України»,
м. Київ, Україна

²Товариство з обмеженою відповідальністю «МЕДІВАЛЕКС»,
м. Прага, Чеська Республіка

Ключові слова: аргінін, таурин, гостра токсичність, параметри системного кровообігу

Вивчення токсикологічних параметрів потенційних лікарських засобів є важливим етапом у комплексній оцінці їхньої безпеки. Монопрепарати аргініну та таурину в різних лікарських формах широко використовуються в медичній практиці та мають тривалий термін медичного застосування, але про комбіноване застосування відомості практично відсутні. L-аргінін (2-аміно-5-гуанідинопентанова кислота) – це умовно незамінна протеїногенна амінокислота, яка є природним компонентом харчових білків [1]. Окрім своєї ролі в метаболізмі білків, L-аргінін бере участь у різних метаболічних процесах, таких як синтез креатину, L-орнітину, L-глутамату та поліамінів [2]. Декарбоксілювання L-аргініну може призвести до утворення агматину, біогенного амінного метаболіту. L-аргінін також бере участь у деградації білка убіквітин-протеасомним шляхом [2].

Біологічно важливий шлях включає L-аргінін як субстрат сімейства

ферментів, що називаються синтазами оксиду азоту (NO-синтази, NOS) [3]. NO, що утворюється з L-аргініну, бере участь у таких різноманітних функціях, як нейротрансмісія, розширення судин, запалення та регуляція експресії генів.

У низьких концентраціях, подібних до тих, що утворюються ендотеліальною NOS (eNOS) у судинній системі, NO діє як паракринна сигнальна молекула, опосередковуючи вазодилатацію [4], пригнічуючи активацію тромбоцитів [5], адгезію моноцитів і лейкоцитів [6], проліферацію клітин гладенької мускулатури [7] і контроль судинного окиснювального стресу та експресії редокс-регульованих генів [8].

Наявні сьогодні дані доказової медицини свідчать про те, що застосування L-аргініну покращує функцію ендотелію при стенокардії, серцево-судинній недостатності та гіперхолестеринемії [9, 10]. Ці ефекти зумовлюються не тільки можливістю збільшення утворення оксиду азоту ендотеліальною NO-синтазою, а й непрямыми антиоксидантними ефектами, викликаними аргініном, у поєднанні зі зниженням концентрації

супероксид-аніон-радикала, що виділяється з ендотелію судин [11].

Таурин, 2-аміноетансульфонова кислота, є ендогенним кінцевим метаболітом, який у високій концентрації розподіляється в різних тканинах. Ця сірковмісна амінокислота, яка синтезована з цистеїну, виводиться без подальшого метаболізму.

Таурин має широкий спектр фармакологічної активності, є як захисний засіб при деяких патологічних процесах, включаючи захворювання нервової системи (нейродегенеративні захворювання, інсульт, дегенерація сітківки) [12–16], порушення метаболізму (цукровий діабет, інсультподібні епізоди, мітохондріальні хвороби) [17–19], запальні процеси [20].

Крім того, таурин затримує прогресування атеросклерозу, знижує артеріальний тиск, запобігає розвитку кардіоміопатії, демонструє ефективність при ішемічно-реперфузійному пошкодженні міокарда, проявляє антиаритмічні властивості, запобігає раптовій смерті та діє як кардіопротекторний засіб при застійній серцевій недостатності [21–24]. Оскільки застосування таурину асоціюється з покращанням функції лівого шлуночка та зростанням толерантності до фізичних навантажень, у Японії ця сполука схвалена як засіб для лікування серцевої недостатності ще з 1985 року [25].

Комбінація L-аргініну та таурину, сполук, яким притаманний широкий спектр фармакологічної активності, могла б сприяти збільшенню її ефективності при потенційно низькій токсичності [26, 27] та практично за відсутності побічних реакцій при медичному застосуванні її активних інгредієнтів [28]. Розробка потенційного комбінованого лікарського засобу вимагає проведення низки доклі-

нічних досліджень, важливим етапом яких є вивчення його токсикологічних параметрів і впливу на системи та органи. Враховуючи те, що основними показаннями для застосування монопрепаратів L-аргініну гідрохлориду та таурину є низка захворювань серцево-судинної системи, то доцільним було вивчення нешкідливості комбінованого засобу щодо основних параметрів системного кровообігу.

Мета дослідження – експериментальне вивчення гострої токсичності комбінації L-аргініну гідрохлориду та таурину й її впливу на параметри системного кровообігу для обґрунтування безпеки застосування в клінічній практиці.

Матеріали та методи. Дослідження гострої токсичності та вплив на параметри системного кровообігу комбінованого засобу було проведено відповідно до законодавства України [29], Європейської Конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та з іншою науковою метою [30]. Дизайн дослідження схвалено на засіданні Комісії з питань біоетики ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» (протокол від 29.11.2021 № 01/11/21).

Визначення гострої токсичності комбінованого засобу L-аргініну та таурину, розчин для інфузій, виробництва ПрАТ «Інфузія», Україна, проведено на 24 білих щурах Wistar із масою тіла на момент рандомізації: самки 180–200 г і самці 210–240 г.

Було використано внутрішньоочеревинний (в/о) шлях введення тест-зразка комбінованого засобу як такий, що дозволяє виявити токсичні ефекти на системному рівні. Зважаючи на низьку токсичність активних інгредієнтів досліджуваного засобу (аргінін + таурин), розчину для інфузій, внутрішньовенне (в/в) введення

останнього було не доцільним за вивчення гострої токсичності, оскільки розрахована умовно терапевтична доза тест-зразка становить 1,3 мл/100 г маси щура, а максимальний об'єм речовини, який можна ввести в/в даному виду тварин – 2 мл. Окрім того, критерії токсичності, що визначені при використанні в/о шляху введення досліджуваних речовин, є близькими до отриманих при в/в ін'єкції [31]. Гостра токсичність тест-зразка була визначена при одноразовому в/о введенні максимально допустимого об'єму (5,0 мл на 1 щура) [31] у дозі 260 мг/5 мл за сукупним вмістом активних інгредієнтів (аргініну гідрохлорид – 42 мг/мл; таурин – 10 мг/мл). Тварини були розподілені на 4 групи: дослідну та контрольну для самок і самців. Контрольній групі в/о вводили в аналогічному об'ємі фізіологічний розчин.

Спостереження за щурами проводили протягом 14 днів після введення контрольного та тест-зразка. Клінічні ознаки токсичності (з реєстрацією часу виникнення та зникнення проявів токсичності) у всіх тварин і наявність або відсутність загибелі реєстрували в перший день після введення тест-зразка протягом першої години безперервно, а потім через 2, 3, 5 год після введення. Кожну тварину обстежували щоденно, загибель або виживання тварин і прояв клінічних ознак токсичності контролювали двічі на день до кінця дослідження.

Після завершення термінів спостереження тварини були піддані евтаназії та передані для макроскопічних досліджень внутрішніх органів.

Для визначення абсолютної та відносної маси органів було зважено печінку, нирки, серце, селезінку, легені, мозок, яєчники (самки),

сім'яники (самці). Парні органи зважували разом. Відносну масу органів розраховували в грамах на 100 г маси тіла.

Усі дані наведено у вигляді середнього арифметичного (M) та стандартної похибки середнього арифметичного ($\pm m$) для певної вибірки (n). Статистичну обробку даних виконано з використанням t-критерію Стьюдента. Зміни вважали статистично значимими в разі $p \leq 0,05$. Для статистичної обробки даних використовували програму MS Excel.

Вплив комбінації аргініну та таурину на параметри системного кровообігу

Дослідження впливу комбінованого засобу на параметри системного кровообігу проведено з використанням 21 самця статевозрілих білих лабораторних щурів масою (200 ± 15) г. Методом випадкової вибірки тварин розділили на 3 групи. На тваринах 1 групи (5 самців) проводили неінвазивне дослідження впливу комбінації аргініну гідрохлориду та таурину на тиск крові та частоту серцевих скорочень (ЧСС); щурів 2 та 3 груп (по 8 щурів) вводили в хірургічну стадію наркозу, реєстрували тиск крові та електрокардіограму (ЕКГ) інвазивно. Розрахунок дози (умовно терапевтична доза) як препарату порівняння (Лібра, розчин для інфузій, ПрАТ «Інфузія», Україна), так і комбінованого засобу проводився на підставі інструкції для медичного застосування препарату порівняння з урахуванням коефіцієнта видової чутливості.

Активним інгредієнтом препарату «Лібра», розчину для інфузій, є аргініну гідрохлорид – 42 мг/мл. Аналогічна кількість аргініну гідрохлориду міститься в комбінованому засобі. Доза одноразового введення склала 1,3 мл препарату (54,6 мг аргініну

гідрохлориду) на 100 г маси тварини. Швидкість в/в введення – приблизно 1 мл/хв.

У разі реалізації неінвазивного способу в несплячих тварин проводили визначення початкових індивідуальних величин тиску в хвостовій артерії, введення розрахункових доз досліджуваної комбінації та подальшу реєстрацію показників кожні 30 хв протягом 90 хв.

Дослідження проводили за допомогою комплексу Sphygmomanometer S-2 (HSE, Німеччина). Для обмеження рухливості тварин розміщували в пластикових циліндрах, які ставили в спеціальну камеру, де підтримували стабільну температуру повітря (34 °C). Через 20 хв циліндри з тваринами встановлювали на підставці, на хвіст накладали гумову манжету, за нею – ультразвуковий датчик для визначення пульсацій у хвостовій артерії.

Знеболювання тварин 3 та 4 груп проводили за допомогою суміші хлоралою й уретану (1 : 10 за масою; 3 мг/кг за хлоралою), яку вводили в/о. Тварин у хірургічній стадії наркозу розташовували на термостабілізованому операційному столі; у дистальні відділи кінцівок підшкірно вводили електроди для реєстрації ЕКГ. Проводили операційну підготовку – трахеотомію, катетеризацію лівої загальної сонної артерії, правої яремної вени. Яремну вену та загальну сонну артерію катетеризували тефлоновими катетерами та вводили гепарин з розрахунку 50 од на 100 г маси тіла.

Тиск крові в загальній сонній артерії вимірювали датчиком тиску ISOTEC (HSE, Німеччина) із наступним підсиленням і диференціюванням отриманих сигналів за допомогою підсилювача DBA, тип 660 (HSE, Німеччина) та пристрою DIF, тип 664 (HSE, Німеччина).

Одночасно з визначенням тиску проводили реєстрацію ЕКГ у II стандартному відведенні за допомогою електрокардіографічного модуля ECGA Type 689 (HSE, Німеччина). При розшифруванні записів ЕКГ оцінювали правильність ритму та ЧСС, швидкість проведення збудження по шлуночку за тривалістю інтервалу Q; тривалість інтервалу QTС розраховували за формулою Bazze: $QTС = QT/\sqrt{RR}$ [32].

Оцифрування даних здійснювали аналогово-цифровим конвертором Power Lab 4/30 (AD Instruments; Австралія). Обробку сигналів, що одержували, проводили за допомогою програми «Chart 5» (ADInstruments, Австралія).

Перевірку вибірок на їхню належність до нормально розподілених здійснювали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. З урахуванням того, що не в усіх випадках розподіл отриманих величин був нормальним, статистичний аналіз проводили за допомогою непараметричних критеріїв. Для парних вимірів у залежних вибірках порівняння отриманих величин проводили з використанням критерію Уїлкоксона, множинні порівняння проводили за допомогою критерію Краскела-Уолліса ANOVA. Розходження вважали статистично достовірними, якщо величина Р була менша ніж 0,05.

Дані наведено у вигляді середнього арифметичного (М) та стандартної похибки середнього арифметичного ($\pm m$) для певної вибірки (n).

Результати та їх обговорення.
Дослідження гострої токсичності. Протягом 14 днів спостережень після одноразового в/о введення самкам і самцям білих щурів комбінованого засобу в дозі 1300 мг/кг маси тіла, або 260 мг/5 мл (максимальна доза, яка технічно забезпечує уведення

максимального об'єму тест-зразка щуру) не зареєстровано загибель дослідних тварин. Також не спостерігалось жодних відхилень у зовнішньому вигляді та будь-яких проявів токсичної дії досліджуваної комбінації – тварини дослідних і контрольних груп були активні, мали гладеньку шерсть і чисту шкіру. Отримані дані свідчать про те, що одноразове в/о введення комбінованого засобу щурам обох статей у дозі 1300 мг/кг жодним чином не вплинуло на динаміку маси тіла. Дослідні та контрольні тварини набирали вагу відповідно до фізіологічної норми для щурів.

Результати визначення абсолютної та обчислення відносної маси вну-

трішніх органів наведено в таблицях 1 та 2 відповідно.

Абсолютна та відносна маса внутрішніх органів у щурів обох статей дослідних груп не відрізнялась від зазначених показників у тварин контрольних груп.

При зовнішньому огляді тварин обох статей дослідних і контрольних груп ознак патологічних змін не виявлено; шерсть і покрови шкіри чисті, підшкірний шар жирової тканини виражений помірно, на слизових оболонках і шкірі ушкоджень і запальних уражень не спостерігалось. Очі, ніс, губи, ротова порожнина, анальний отвір і зовнішні статеві органи нормальної будови. У місці введення тест-зразка

Таблиця 1

Абсолютна маса внутрішніх органів білих щурів через 14 днів після одноразового внутрішньоочеревинного введення комбінованого засобу (L-аргінін + таурин), г ($M \pm m$; $n = 6$)

Орган	Контроль (фізіологічний розчин)		L-аргінін + таурин (1300 мг/кг)	
	самки	самці	самки	самці
Легені	1,58 ± 0,07	1,56 ± 0,05	1,68 ± 0,10	1,60 ± 0,03
Сердце	0,74 ± 0,08	0,74 ± 0,02	0,67 ± 0,01	0,73 ± 0,04
Печінка	8,63 ± 0,46	9,79 ± 0,73	8,56 ± 0,28	10,03 ± 0,57
Нирки	1,68 ± 0,06	2,01 ± 0,16	1,56 ± 0,09	2,15 ± 0,16
Селезінка	0,67 ± 0,05	0,59 ± 0,04	0,60 ± 0,06	0,55 ± 0,04
Мозок	1,86 ± 0,05	1,86 ± 0,06	1,80 ± 0,06	1,78 ± 0,07
Яєчники	0,12 ± 0,01	–	0,12 ± 0,01	–
Сім'яники	–	3,21 ± 0,28	–	2,86 ± 0,22

Відносна маса внутрішніх органів білих щурів через 14 днів після одноразового внутрішньоочеревинного введення комбінованого засобу (L-аргінін + таурин), г/100 г маси тіла ($M \pm m$; $n = 6$)

Орган	Контроль (фізіологічний розчин)		L-аргінін + таурин (1300 мг/кг)	
	самки	самці	самки	самці
Легені	0,74 ± 0,03	0,52 ± 0,02	0,83 ± 0,06	0,55 ± 0,05
Серце	0,34 ± 0,02	0,25 ± 0,01	0,33 ± 0,02	0,24 ± 0,03
Печінка	4,01 ± 0,06	2,89 ± 0,22	4,23 ± 0,28	3,01 ± 0,20
Нирки	0,79 ± 0,02	0,66 ± 0,02	0,77 ± 0,03	0,69 ± 0,02
Селезінка	0,32 ± 0,04	0,27 ± 0,01	0,30 ± 0,03	0,24 ± 0,02
Мозок	0,87 ± 0,05	0,63 ± 0,05	0,89 ± 0,05	0,60 ± 0,05
Яєчники	0,060 ± 0,003	–	0,060 ± 0,004	–
Сім'яники	–	1,06 ± 0,07	–	0,93 ± 0,10

ознак патологічних змін навколишніх тканин не виявлено.

При проведенні аутопсії та макроскопічному дослідженні щурів, яким одноразово в/о вводили тест-зразок комбінованого фармакологічного засобу в дозі 1300 мг/кг, через 14 днів після введення серозні оболонки червоної, плевральних і навколосерцевої порожнини були гладенькі, блискучі, без ознак ушкодження та запалення, кількість вільної серозної рідини в порожнинах не збільшена. Головний мозок, органи грудної та червоної порожнини, а також малого таза розташовані без відхилень від норми, колір і консистенція їх не змінені.

Макроскопічна структура головного мозку, серця, легень, печінки,

підшлункової залози, нирок, селезінки, тимусу, сім'яників та яєчників така, що притаманна контрольним тваринам, без ознак альтеративних змін, гемоциркуляторних порушень, атрофії та гіпертрофії. Стан ендокринних органів щурів – щитоподібної залози, наднирників – не мав відхилень від норми.

Вплив комбінації аргініну та таурину на параметри системного кровообігу. Ненаркотизовані щури. За неінвазивного вивчення впливу досліджуваної комбінації на показники серцево-судинної системи виявлено, що через 60 хв після її в/о введення відмічалось помірне підвищення систолічного тиску, що зберігалось до кінця періоду спостереження (табл. 3).

В/о введення комбінованого засобу майже не впливало на ЧСС (табл. 4).

Наркотизовані щури. В/в введення препарату порівняння призводило до короткочасного незначного зниження систолічного та середнього артеріального тиску в загальній сонній артерії. При введенні досліджуваного комбінованого засобу спостерігалось зниження середнього артеріального тиску (рисунок).

Максимальний гіпотензивний ефект, як і в разі застосування препарату порівняння, був відмічений

наприкінці введення. Згодом відбувалося відновлення величини тиску, яке вже через 10 хв спостереження достовірно не відрізнялося від свого початкового рівня (рисунок).

Крім оцінки впливу комбінованого засобу (L-аргінін + таурин) на тиск крові було проведено вивчення часових і деяких амплітудних параметрів ЕКГ протягом 60 хв після введення. Як видно з таблиці 5, в/в введення тест-зразка комбінованого засобу майже не впливало на ЧСС.

Висновки

1. Одноразове в/о введення самкам і самцям білих щурів комбінованого засобу (L-аргінін + таурин) у дозі 1300 мг/кг не викликало загибелі дослідних тварин, жодних відхилень у зовнішньому вигляді та поведінкових реакціях, не впливало на динаміку маси тіла. Зовнішній огляд та макроскопічні дослідження щурів обох статей на 14 добу після введення комбінованого засобу свідчать про відсутність патологічних змін внутрішніх органів і головного мозку, ознак порушень гемоциркуляції, запалення; абсолютна та відносна маса внутрішніх органів

у щурів обох статей дослідної групи не відрізнялась від зазначених показників у тварин контрольної групи.

2. В/в введення умовно терапевтичної дози досліджуваного комбінованого фармакологічного засобу (L-аргінін + таурин) викликає короткочасну (до 10 хв) гіпотензивну реакцію та незначне зменшення ЧСС.

3. В/в введення умовно терапевтичної дози досліджуваного комбінованого фармакологічного засобу (L-аргінін + таурин) не впливає на електричну активність серця.

Систолічний тиск у хвостовій артерії ненаркотизованих щурів за впливу внутрішньоочеревинного введення комбінації L-аргініну та таурину, мм рт. ст. (n = 5)

Статистичний показник	Час спостереження, хв			
	початкове значення	30	60	90
M ± m	115,80 ± 2,32	121,07 ± 2,91	124,76 ± 3,21	123,54 ± 2,12
p		> 0,05	< 0,05	< 0,05
p1			> 0,05	> 0,05
p2				> 0,05

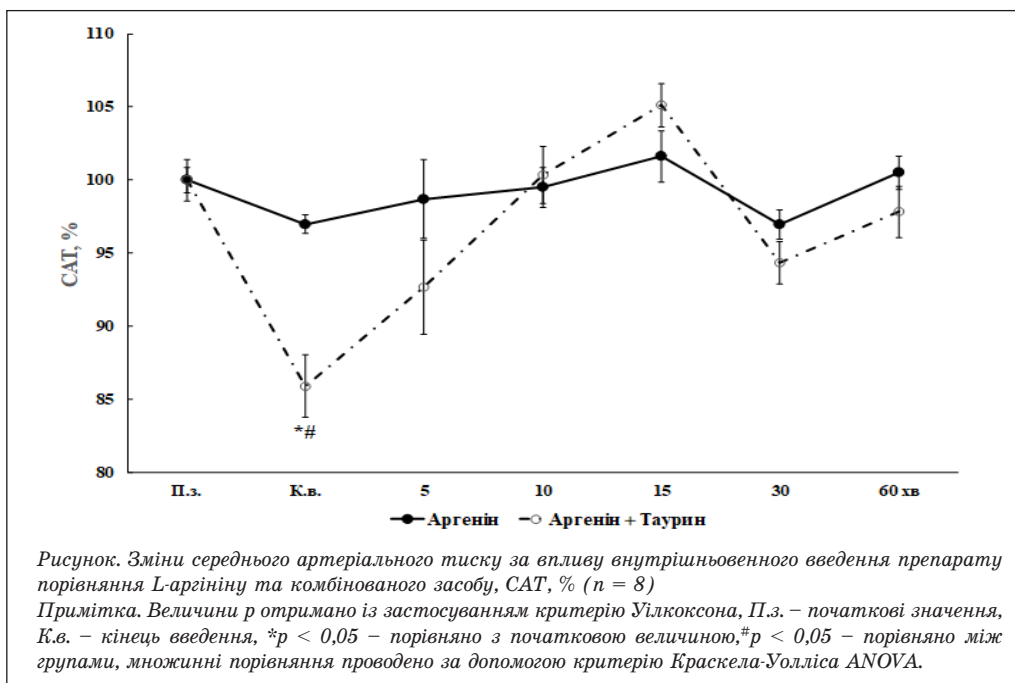
Примітка. Величини p отримано із застосуванням критерію Уїлкоксона, p – порівняно з початковим значенням, p1 – порівняно з 30 хв, p2 – порівняно з 60 хв.

Таблиця 4

Частота серцевих скорочень у ненаркотизованих щурів за впливу внутрішньоочеревинного введення комбінації L-аргініну та таурину, кількість скорочень/хв (n = 5)

Статистичний показник	Час спостереження, хв					
	початкове значення	значення наприкінці введення	5	30	60	90
M ± m	437 ± 10	393 ± 11	415 ± 13	423 ± 11	403 ± 10	434 ± 10
p		< 0,001	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примітка. Величину p отримано із застосуванням критерію Уїлкоксона, p – порівняно з початковим значенням.



Зміни електрокардіограми після внутрішньовенного введення комбінованого засобу (L-аргінін + таурин) (n = 8)

Термін дослідження	Показник									
	RR, мс	PR, мс	QRS, мс	QT, мс	QTc, мс	R, мВ	ST відхилення, мВ			
Початкове значення	M	138,93	46,91	46,93	90,51	243,29	0,08	-0,05		
	m	2,41	3,73	5,79	2,51	7,90	0,01	0,03		
Значення наприкінці введення	M	155,99	35,16	33,53	77,64	196,40	0,03	-0,12		
	m	1,19	3,56	1,28	4,47	11,08	0,01	0,03		
	p	<0,001	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05		
15 хв	M	148,70	43,21	37,53	75,80	199,94	0,08	-0,03		
	m	2,56	3,18	1,03	3,70	11,19	0,01	0,03		
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05		
30 хв	M	146,73	49,40	35,27	90,09	236,18	0,08	-0,05		
	m	2,55	1,75	1,04	2,43	4,86	0,01	0,04		
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05		
60 хв	M	149,87	49,98	36,00	88,85	229,83	0,06	-0,03		
	m	4,14	1,62	1,70	1,23	2,57	0,02	0,02		
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05		

Примітка. Величину p отримано із застосуванням критерію Краскела-Уолліса ANOVA, p – порівняно з початковим значенням.

-
1. Rose W. C. The nutritional significance of the amino acids. *Physiol Rev.* 1938. V. 18, P. 109–136.
 2. Wu G., Morris S. M. Jr. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem. J.* 1998. V. 336. P. 1–17.
 3. Moncada S., Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N. Engl. J. Med.* 1993. V. 329. P. 2002–2012.
 4. Palmer R. M. J., Ferrige A. G., Moncada S. Nitric oxide accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987. V. 327. P. 524–26.
 5. Radomski M. W., Palmer R. M. J., Moncada S. An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1990. V. 87. P. 5193–5197.
 6. Kubes P., Suzuki M., Granger D. N. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1991. V. 88. P. 4651–4655.
 7. Garg U. C., Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromocyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J. Clin. Invest.* 1989. V. 83. P. 1774–1777.
 8. Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein-1 in cultured human endothelial cells. A. M. Zeiher, B. Fisslthaler, B. Schray-Utz, R. Busse. *Circ. Res.* 1995. V. 76. P. 980–986.
 9. Granik V. G. Metabolism of L-arginine. *Khim-farm. magazine.* 2003. No. 3. P. 3–20.
 10. Bode-Boger S. M. Effect of L-arginine supplementation on NO production in man. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 2006. V. 62, Suppl. 13. P. 91–99.
 11. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of supplemental oral L-arginine in patients with heart failure. T. S. Rector, A. J. Bank, K. A. Mullen et al. *Circulation.* 1997. V. 18. P. 1674–1679.
 12. Alkholifi F. K., Albers D. S. Attenuation of rotenone toxicity in SY5Y cells by taurine and N-acetyl cysteine alone or in combination. *Brain Res.* 2015. V. 1622. P. 409–413.
 13. Prevention of epileptic seizures by taurine. A. El Idrissi, J. Messing, J. Scalia, E. Trenkner. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2003. V. 526. P. 515–525.
 14. Effects of taurine treatment on epileptic patients. E. M. Airaksinen, S. S. Oja, K.-M. Marnela et al. *Prog. Clin. Biol.* 1980. V. 39. P. 157–166.
 15. Taurine: the comeback of a nutraceutical in the prevention of retinal degenerations. N. Froger, L. Moutsimilli, L. Cadetti et al. *Retin Eye Res.* 2014. V. 41. P. 44–63.
 16. Albrecht J., Schousboe A. Taurine interaction with neurotransmitter receptors in the CNS: an update. *Neurochem. Res.* 2005. V. 30. P. 1615–1621.
 17. Comparative evaluation of taurine and thioaurine as protectants against diabetes-induced nephropathy in a rat model. K. G. Pandya, R. Budhram, G. Clark, C. A. Lau-Cam. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013. V. 775. P. 371–394.
 18. Murakami S. Role of taurine in the pathogenesis of obesity. *Mol. Nutr. Food Res.* 2015. V. 59. P. 1353–1363.
 19. Taurine deficiency and MELAS are closely related syndromes. S. W. Schaffer, C. J. Jong, D. Warner et al. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013. V. 776. P. 153–165.
 20. Klamt F., Shacter E. Taurine chloramine: an oxidant derived from neutrophils induces apoptosis in human B lymphoma cells through mitochondrial damage. *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. P. 21346–21352.
 21. Eby G., Halcomb W. W. Elimination of cardiac arrhythmias using oral taurine with L-arginine with case histories: hypothesis for nitric oxide stabilization of the sinus node. *Med. Hypotheses.* 2006. V. 67. P. 1200–1204.
 22. Distribution of twenty-four hour urinary taurine excretion and association with ischemic heart disease mortality in 24 populations of 16 countries: results from the WHO-CARDIAC study. Y. Yamori, L. Liu, K. Ikeda et al. *Hypertens. Res.* 2001. V. 24. P. 453–457.
 23. Azuma J., Sawamura A., Awata N. Usefulness of taurine in chronic congestive heart failure. *Jpn. Circ. J.* 1992. V. 56. P. 95–99.
 24. Taurine and magnesium supplementation enhances the function of endothelial progenitor cells through antioxidation in healthy men and spontaneously hypertensive rats. M. Katakawa, N. Fukuda, A. Tsunemi et al. *Hypertens. Res.* 2016. V. 39. P. 848–856.
 25. Therapeutic effect of taurine in congestive heart failure: a double-blind crossover trial. J. Azuma, A. Sawamura, N. Awata et al. *Clinical cardiology.* 1985. V. 8, Is. 5. P. 276–282.
 26. URL: <https://web.archive.org/web/20170118214915/http://datasheets.scbt.com/sc-202354.pdf>.
 27. URL: <https://echa.europa.eu/hr/registration-dossier/-/registered-dossier/13725/7/3/1>.
 28. The effects of an oral taurine dose and supplementation period on endurance exercise performance in humans: a meta-analysis. M. Waldron, S. D. Patterson, J. Tallent et al. *Review Sports Med.* 2018. V. 48 (5). P. 1247–1253.
-

-
-
29. Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження». *Відомості Верховної Ради України. Офіц. вид.* 2006. № 27. стор. 990, стаття 230. (Бібліотека офіційних видань).
 30. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких або інших наукових цілей від 18.03.1986: Верховна Рада України, офіційний веб-портал: Міжнародні документи (Рада Європи) [Електронний ресурс]. URL: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/main?find=1&sp=i&user=c393&text=%F2%E2%E0%F0%E8%ED&x=10&y=5>.
 31. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації; ред. О. В. Стефанов. Київ : ВД «Авіцена», 2001. 528 с.
 32. Gad S. C. Safety pharmacology in pharmaceutical development and approval CRS press, 2003. 208 p.

Л. В. Бойцова, О. С. Хромов, Н. В. Добреля, В. О. Козловський, А. І. Соловійов
Вивчення гострої токсичності комбінації аргініну та таурину й її впливу на стан системного кровообігу

Монопрепарати аргініну та таурину в різних лікарських формах широко використовуються в медичній практиці та мають тривалий термін медичного застосування. Наявні сьогодні дані доказової медицини свідчать про те, що застосування L-аргініну покращує функцію ендотелію при стенокардії, серцево-судинній недостатності та гіперхолестеринемії. Ці ефекти зумовлюються не тільки можливістю збільшення утворення оксиду азоту ендотеліальною NO-синтазою, а й непрямими антиоксидантними ефектами, які викликані аргініном, у поєднанні зі зниженням концентрації супероксид-аніон-радикала, що виділяється з ендотелію судин. Таурин має широкий спектр фармакологічної активності, діючи як захисний засіб при деяких патологічних процесах, включаючи захворювання нервової системи (дегенерація сітківки, інсульт, нейродегенеративні захворювання), порушення метаболізму (цукровий діабет, інсультподібні епізоди, мітохондріальна хвороба), запальні процеси. Крім того, таурин затримує прогресування атеросклерозу, знижує артеріальний тиск, запобігає розвитку кардіоміопатії, демонструє ефективність при ішемічно-реперфузійному пошкодженні, проявляє антиаритмічні властивості, запобігаючи раптовій смерті, та діє як кардіопротекторний засіб при застійній серцевій недостатності. Комбінація цих препаратів могла б сприяти більшій їхній ефективності при використанні в клінічній практиці. Поєднання аргініну та таурину в одному засобі вимагає проведення низки доклінічних досліджень, важливим етапом яких є вивчення його токсикологічних параметрів і впливу на системи та органи.

Мета дослідження – експериментальне вивчення гострої токсичності комбінації аргініну та таурину й її впливу на параметри системного кровообігу для обґрунтування безпеки при застосуванні в клінічній практиці.

Одноразове внутрішньоочеревинне введення самкам і самцям білих щурів комбінованого фармакологічного засобу (аргінін + таурин) у дозі 260 мг/5 мл (максимальна доза, яка технічно забезпечує введення максимального об'єму тест-зразка щуру) не викликало загибель дослідних тварин, жодних відхилень у зовнішньому вигляді та поведінкових реакціях, не впливало на динаміку маси тіла. Зовнішній огляд і макроскопічні дослідження щурів обох статей на 14 добу після введення тест-зразка свідчать про відсутність патологічних змін внутрішніх органів та головного мозку, ознак порушень гемоциркуляції, запалення; абсолютна та відносна маса внутрішніх органів у щурів обох статей дослідної групи не відрізнялась від зазначених показників у тварин контрольної групи. Вплив внутрішньовенного введення терапевтичної дози досліджуваного комбінованого фармакологічного засобу викликає короткочасну (до 30 хв) гіпотензивну реакцію, незначне зменшення частоти серцевих скорочень і не впливає на електричну активність серця.

Результати дослідження свідчать про низьку гостру токсичність комбінації L-аргініну та таурину та практично відсутність впливу на серцево-судинну систему.

Ключові слова: аргінін, таурин, гостра токсичність, параметри системного кровообігу

L. Boitsova, O. Khromov, N. Dobrelya, V. Kozlovskiy, A. Soloviev
A study of acute toxicity for combination of arginine and taurine and its effects on the systemic circulation

Monopreparations of arginine and taurine in various dosage forms are widely used in medical practice and have a long-term use in medicine. Available evidence-based medicine data indicate that L-arginine improves endothelial function in angina pectoris, cardiovascular failure and hypercholesterolemia. These effects are due to both the possible increase in nitric oxide production by endothelial

NO synthase and indirect antioxidant effects of arginine combined with decrease in concentration of superoxide anion radical released from the vascular endothelium. Taurine has a wide spectrum of pharmacological effects and it acts as a protective agent in some pathological processes, including nervous system diseases (retinal degeneration, cerebrovascular accident, neurodegenerative diseases), metabolic disorders (diabetes mellitus, stroke-like episodes, mitochondrial disease), inflammatory processes. In addition, taurine delays atherosclerosis progression, lowers blood pressure, prevents cardiomyopathy, demonstrates effectiveness in ischemic-reperfusion injury, exhibits antiarrhythmic properties, prevents sudden death, and acts as a cardioprotective agent in congestive heart failure. The combination of arginine and taurine could contribute to their greater effectiveness when used in clinical practice. The combination of these drugs in one pharmaceutical product requires a series of preclinical studies, an important stage of which is a study of its toxicological parameters and effects on the body systems and organs.

The aim of the study – is an experimental research of acute toxicity for the combination of arginine and taurine and its effects on the systemic circulatory parameters in order to justify safety when used this combination in clinical practice.

Single intraperitoneal injection in female and male white rats of combination (arginine hydrochloride + taurine) in a dose of 260 mg/5 mL (the maximal dose that technically ensures an administration of the maximum volume of the tested agent to the rat) did not cause the death of the experimental animals, any deviations in appearance and general behavioral reactions, and did not affect the dynamics of body mass. Visual inspection and macroscopic examination of rats of both sexes 14 days after administration of the tested agent showed the absence of pathological changes in the internal organs and brain, no signs of hemocirculatory disorders and inflammation. The absolute and relative mass of the internal organs in rats of both sexes of the experimental group did not differ from those parameters in animals of the control group. The single intravenous administration of the tested pharmacological agent in a therapeutic dose causes a short-term (up to 5 min) hypotensive reaction and a slight decrease in heart rate and does not affect the electrical activity of the heart.

The results of the study indicate low acute toxicity of the combination of L-arginine and taurine and virtually no effect on the cardiovascular system.

Key words: arginine, taurine, acute toxicity, systemic circulation parameters

Надійшла: 12 січня 2026 р.

Прийнята до друку: 10 березня 2026 р.

Контактна особа: Бойцова Л. В., кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03057. Тел.: + 38 0 44 456 02 88.