

В. О. Козловський<sup>1</sup>, А. І. Соловійов<sup>2</sup>

# Раціональне комбінування активних субстанцій як один з методів створення ефективних лікарських препаратів

<sup>1</sup>Товариство з обмеженою відповідальністю «Медівалекс», м. Прага, Чехія<sup>2</sup>Державна установа «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України», м. Київ

*Ключові слова:* активні субстанції, лікарські препарати, раціональне комбінування

Комбінування лікарських засобів – добре відомий і широко застосовуваний метод як у створенні лікарських засобів та їхніх форм, так і в клінічному застосуванні синергічних чи адитивних поєднань діючих речовин.

Щодо раціональних комбінацій ксенобіотичних субстанцій, то дотепер досягнуто суттєвий прогрес у дизайні та застосуванні. Інша ситуація склалася серед природних речовин, що набирають все більшу значущість у зв'язку з встановленням їхньої ролі як у метаболізмі організму загалом, так і впливом на конкретні регуляторні процеси в ньому. Тут, зокрема, існує як методологічний, так і аналітичний дисонанс. Він пов'язаний, перш за все, з питаннями безпеки застосування таких речовин, впливу на перебіг і наслідки патологічних станів, що породжує певне нігілістичне ставлення до можливих негативних аспектів їхнього небажаного впливу як безпосередньо, так і через вторинні метаболіти. Також, на жаль, практично повністю відсутні експериментальні дані щодо доцільності використання таких комбінацій, які в ряді випадків є не менш ефективними, ніж традиційні ксенобіотичні субстанції.

*Мета дослідження* – оцінити на прикладі амінокислот можливість

використання комбінацій активних субстанцій – аналогів природних метаболітів, а також розглянути та ідентифікувати нові потенційні фармакологічні мішені їхньої дії.

На наш погляд, це дозволить по-новому подивитись на саме поняття «ліки» та внести нові акценти в доцільність використання нових комбінацій.

В аспекті основних захворювань серцево-судинної системи необхідно зупинитися на деяких природних субстанціях, що мають багаж доказовості за даних патологій.

Сприйняття місця так званої «метаболічної терапії», незважаючи на різночитання самого терміна, з позицій доказової медицини в сучасній клінічній практиці визначається насамперед методологічними обмеженнями достатньої доказової бази. Однак для низки речовин і клінічних ситуацій така доказовість все ж таки присутня, що вимагає перегляду ставлення до неї насамперед клініцистів превентивної медицини.

Даний огляд був складений на основі аналізу публікацій у відкритих джерелах бази даних публікацій PubMed з 1985 року дотепер з використанням ключових слів, що визначають його зміст.

Не зупиняючись на правильності чи неправильності етимології терміна «метаболічна терапія», спробуємо розглянути питання по суті, що без-

посередньо стосується теми наших роздумів, а саме: «Ми є те, що ми їмо», і можливості впливу на це.

Із моменту виявлення патогенетичного маркера триметиламіноксиду (ТМАО) у розвитку серцево-судинної патології [1] змінилося розуміння значущості нутрицевтиків у її розвитку, але не можливості впливу на неї за їхньою допомогою.

Проведені дослідження встановили, що збільшення споживання м'яса (в англійській літературі «red meat») безпосередньо пов'язане з прогресивним ризиком збільшення серцево-судинних подій – інфарктів та інсультів – за рахунок утворення з метаболітів, що містяться в червоному м'ясі (переважно з карнітину, що є похідним гамма-бутиробетайну та холіну) триметиламіну (ТМА) і потім його оксиду – ТМАО [2].

Вивчення молекулярних механізмів дії ТМАО призвело до встановлення проатерогенних і протромботичних властивостей як за рахунок прямого ендотелій деструктивного впливу, так і за рахунок імунологічного компоненту активації процесу запалення під впливом макрофагів і цитокінів [3].

Дослідження взаємозв'язку між рівнем ТМАО та серцево-судинними ризиками в пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) у двох незалежних групах дозволило встановити його суттєву прогностичну значимість: у 530 пацієнтів, які надійшли у відділення невідкладної допомоги з боєм у грудній клітині серцевого походження, підвищений плазмовий рівень ТМАО був достовірно пов'язаний з ризиком несприятливих серцево-судинних подій (включаючи інфаркт міокарда, інсульт, необхідність реваскуляризації або смерть) протягом наступних 30 днів і 6 місяців. Рівень ТМАО також був важли-

вим достовірним прогностичним фактором довгострокової (7-річної) смертності.

Цікаво, що рівень ТМАО, який був визначений при надходженні пацієнтів, дозволяв передбачати ризик несприятливих серцево-судинних подій (протягом 30 днів і 6 місяців) навіть у пацієнтів, які мали спочатку негативний тропонін Т (< 0,1 нг/мл) [4].

Прогностичне значення ТМАО також оцінювали в незалежному багатоцентровому дослідженні когорти пацієнтів з ГКС (n = 1683), яким була виконана коронарна ангиографія. ТМАО в цьому дослідженні також достовірно передбачив підвищений ризик несприятливих серцево-судинних подій протягом усього терміну спостереження – 1 року [5].

Отже, плазмовий рівень ТМАО в пацієнтів з боєм у грудній клітці дає можливість надійно передбачити як короткострокові, так і довгострокові ризики виникнення серцево-судинних подій і таким чином має реальну клінічну користь у стратифікації ризику серед осіб з підозрою на ГКС.

Таким чином, твердження, що харчові переваги впливають на тривалість та якість життя є переконливо доведеними. Отже, це може бути новою метою для терапевтичних втручань, направлених на збільшення тривалості життя.

Окрім «метаболічного засобу» карнітину, до харчових речовин, що сприяють збільшенню рівня ТМАО, відноситься ряд інших метаболітів: холін, ерготеїн, фосфоліпіди, лецитин та ін.

Тому логічний висновок про обмеження в раціоні сучасної людини таких речовин. Однак величезна кількість біологічно активних добавок, що містять пероральні форми

карнітину, холіну, ерготеїну, фосфоліпідів, лецитину тощо, реалізується саме з метою позитивного впливу на метаболізм. До речі, в Інструкції з медичного застосування зазвичай немає даних, що ці речовини (які мають у показаннях, як правило, саме серцево-судинну патологію) можуть, навпаки, сприяти розвитку серцево-судинної патології або посилювати її.

Для такого роду вказівок або немає необхідних даних, або вони не можуть бути правильно інтерпретовані. Крім того, інші речовини, що застосовуються спільно з ними, можуть або нівелювати цей негативний вплив, або навіть посилювати його. Таким чином, виходить замкнене коло: для підтримки життя ми вживаємо продукти, які це саме життя у віддаленій перспективі обмежують.

Продовжуючи тему споживання карнітину з м'ясною дієтою (яку ми не хочемо чи не можемо обмежити), слід подумати про метод(и) обмеження впливу негативних ефектів карнітину за допомогою його структурного метаболіту – мельдонію.

Виявилося, що діючи в просвіті кишечника, він пригнічує утворення мікробіотом ТМАО з карнітину й мав би поліпшити ситуацію при зазначених станах принаймні в любителів м'яса. Однак даних про вплив пероральних форм мельдонію на прогноз у пацієнтів з серцевою патологією поки що немає, хоча це (теоретично) може бути новим показом для його застосування. Потрібні дослідження з цього приводу.

Подальше утворення ТМАО з ТМА відбувається під впливом ферментів печінки, особливо флавіновмісних монооксигеназ 1–5 типів [6]. Підхід, що пов'язаний з блокуванням даних ферментів для запобігання утворенню ТМАО як нової мішені для тера-

певтичного впливу, є очевидним. Зокрема, ряд природних гормональних систем організму блокують утворення ТМАО саме за допомогою пригнічення монооксигеназ. Так, наприклад, тироксин є потужним інгібітором утворення ТМАО і, можливо, саме цим пояснюються його антиатеросклеротичні властивості. Ось чому такою важливою є діагностика гіпотиреозу, що не маніфестує та становить близько 15 % в осіб віком понад 50 років [7].

Але є й інша сторона медалі, від якої неможливо відмахнутися: проведено кілька серйозних досліджень, що показують позитивний ефект застосування ін'єкційних форм карнітину за серцево-судинної патології [8]. Однак це стосується короткострокових параметрів відновлення або покращання функцій і короткострокових прогнозів. Це якраз той випадок, коли користь перевищує шкоду. Але для повноцінної відповіді є необхідними дослідження, які сплановані під цю специфіку.

Наступний кандидат на роль потенційного фармакологічного «блокбастера» – аргінін. Його використання в різних ситуаціях після встановлення ключової ролі в клітинній сигналізації як прекурсору оксиду азоту (а можливо й не тільки з цієї причини) рясніє доказовими даними. Здавалося б, що шкоди точно від нього бути не може. Однак і в цьому випадку не все так просто. У ранніх оглядах Бюгер [9] показано, що аргінін не дає відчутних переваг, а надвисокі дози на рівні 5 г на добу можуть чинити навіть негативний ефект. Однією з можливих причин побічних ефектів аргініну може бути надлишкове для конкретного індивідуума утворення надтоксичного метаболіту оксиду азоту – пероксинітриту. Доведено роль суперпродукції пероксинітриту як за над-

лишку аргініну, так і за взаємодії оксиду азоту з супероксид аніоном, якщо продукція одного чи другого з якоїсь причини є підвищеною.

Відомо, що надлишок пероксинітриду погіршує перебіг цукрового діабету [10], а також стану серцевої функції після кардіопульмонарного шунтування [11], а препарати, що зменшують його концентрацію, демонструють явно виражений терапевтичний потенціал. Так що й у разі застосування аргініну потрібно точно визначити дозозалежність його позитивних ефектів. У зв'язку з цим варто звернути увагу на роботу [12], в якій показано виражену аритмогенну дію пероксинітриду на ізольованих папілярних м'язах серця на відміну від синтетичних донорів оксиду азоту та водного розчину оксиду азоту в умовах *in vivo* та *in vitro*.

Можна згадати про спроби одного з авторів пошуку антигіпоксантів серед багатьох нутрицевтиків, зокрема, вивчення ефективності аргініну як антигіпоксанта за моделювання гострої асфіксії з одночасною реєстрацією тривалості збереження електричної активності серця та впливу на неї різних препаратів [13]. Ця модель традиційно використовується як оціночна в пошуку антигіпоксичних речовин: чим довше реєструватиметься активність серця за асфіксії на тлі лікарського засобу, тим вище антигіпоксична активність останнього.

Тоді результати щодо аргініну не публікували, оскільки ще не було такого інтересу до його використання, а за умов даної моделі ефект був негативним – час електричної активності серця скорочувався, тому й не було сенсу в його застосуванні як антигіпоксанта. Однак ці дані, що отримані близько 20 років тому, сьогодні спонукають переглянути наше розуміння того, як можна було б

нівелювати можливий негативний ефект, насамперед, пов'язаний з надмірним утворенням пероксинітриду, особливо в умовах гіпоксії.

Тоді саме й за тих самих умов були отримані дані щодо сумісного застосування аргініну з таурином, які показали, що за умов жорсткої гіпоксії час електричної активності серця наближається до контрольних величин. Тоді цей результат залишився нами неоціненим. Пізніше почали з'являтися роботи, що пояснюють несподівані результати: так у роботі [14] вказується на протекторну ефективність таурину за нітрозативного стресу, інша робота [15] показує виражене інгібування активності Na/K-АТФази різними концентраціями пероксинітриду й захисну дію таурину за цих умов.

Таким чином, згодом почав зростати інтерес як клініцистів, так і дослідників експериментаторів до ефектів таурину. Таурин (2-аміноетансульфонова кислота) є сірковмісною  $\alpha$ -амінокислотою, що значною мірою експресується в тканинах тварин (включаючи мозок, сітківку, м'язи й органи) [16]. Таурин присутній у великих кількостях у молюсках (гребінці, мідії, молюски), червоному м'ясі, у м'ясі курки та індички, внутрішніх органах тварин, яйцях, а останнім часом він з'явився й в енергетичних напоях.

У людини таурин показав проти-запальні ефекти, здатність впливати на рівень артеріального тиску і за високих концентрацій можливість захисту від ішемічної хвороби серця (ІХС) [17]. Враховуючи протизапальні властивості таурину, він є важливою амінокислотою для лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ), оскільки запалення вважається одним з основних факторів діабету 2 типу (фактор ризику ССЗ).

Щодо рослинних дієт, то вони мають бути добре збалансованими, якщо ми хочемо забезпечити позитивний вплив на серцево-судинну систему, оскільки існують відмінності в поживних речовинах між рослинними продуктами, і якщо цього не врахувати, то може виникнути дефіцит важливих для організму поживних речовин [18]. Показано, що дієти, в яких відсутній достатній рівень таурину, можуть негативно вплинути на здоров'я плода під час вагітності, що може призвести до підвищеного ризику патологій у дорослому віці [19].

Вкрай важливі дослідження біологічних ефектів високого рівня таурину. Справді, було задокументовано, що високе споживання морепродуктів в Японії (до 580 г/тиждень) порівняно зі західним світом (у США – усього 63 г/тиждень) може бути пов'язане з нижчим рівнем ССЗ і більшою тривалістю життя порівняно зі західним світом [17]. Основна увага в цьому огляді приділяється демонстрації позитивного впливу таурину на ускладнення ССЗ і фактори, що пов'язані з ризиком ІХС (наприклад, діабет 2 типу та ожиріння).

Механізм дефіциту таурину, що призводить до серцевих патологій, був показаний у мишей з нокаутом гена переносника таурину (TauT) [20]. Серця в таких мишей мають порушений мітохондріальний комплекс I, що призводить до підвищеного вироблення супероксиду (окиснювального стресу) у мітохондріях [21]. Це зрештою викликає гіперпродукцію пероксинітриду, стрес ендоплазматичного ретикулуму й апоптоз, які вважаються атрибутами серцевої недостатності (СН) [22].

Популяції з вищим споживанням м'яса порівняно з популяціями з високим споживанням морепродуктів

мають набагато вищі показники смертності, що асоційовані з ССЗ [17]. Вміст таурину в морепродуктах набагато вищий порівняно з м'ясом, що вказує на його роль у запобіганні серцево-судинних ускладнень, а, можливо, й нівелюванні негативної ролі карнітину. Це – припущення, але його слід перевірити.

Є дані про кореляцію між підвищеним споживанням таурину та зниженням ризику ССЗ, включаючи захворюваність на ІХС [23]. При додаванні таурину в їжу кролів, які отримували атерогенну дієту, зменшувався такий фактор ризику ССЗ, як гіпергомоцистеїнемія та зменшувалася вираженість атеросклерозу з проявами у лівій головній коронарній артерії [24], тим самим додатково підтверджуючи позитивний вплив таурину на ендотелій.

Відомо, що таурин має безпосередній вплив на функцію кровоносних судин в умовах *in vitro* [24], викликаючи вазорелаксацію дозозалежним чином через відкриття калієвих каналів [25]. Це спонукає по-новому поглянути на можливість комбінованого застосування таурину з аргініном – можна припустити, що їхні позитивні ефекти сумуватимуться через спільність механізмів їхньої реалізації, а негативні ефекти аргініну у вигляді можливого утворення надлишку пероксинітриду, навпаки, зменшаться.

Крім того, таурин діє як молекула з сильною гідрофільною природою, що дозволяє йому відігравати роль в осморегуляції [26], у тому числі й в ендотеліальних клітинах, де вихід таурину призводить до зменшення обсягу при набуханні осмотичних клітин.

Інші дослідження підкреслили здатність таурину викликати анти-апоптотичні ефекти на кардіоміоцити за умов ішемії [27] через інгібування каспазного механізму [28].

Таурин виявляє кардіопротекторні ефекти за перорального введення, як це показано в досліджах на щурах Wistar протягом 30 днів після ішемії, спричиненої оклюзією коронарної артерії [29]. Ці тварини мали значно менший розмір інфаркту міокарда, підвищену активність супероксиддисмутази та зниження рівня запальних маркерів інтерлейкіну (IL)-6 і фактора некрозу пухлин альфа (TNF- $\alpha$ ) порівняно з контрольною групою [29]. Це наводить на думку, що добавки таурину можуть бути ефективним підходом до реалізації принципів кардіозахисту.

Останнім часом встановлено вплив таурину на ренін-ангіотензинову систему, що ідентичний ефектам аргініну. Наприклад, у щурів з діабетом таурин регулює ренін-ангіотензинову систему (РАС), зменшуючи експресію ангіотензинового рецептора 2 типу (AT2R) у кардіоміоцитах [30].

Vkaily та співавт. припустили, що короткострокове застосування таурину може стимулювати  $\text{Ca}^{2+}$ -залежні механізми, за яких таурин разом з  $\text{Na}^+$  транспортується в кардіоміоцити, що згодом призводить до збільшення внутрішньоклітинного вмісту  $\text{Na}^+$  і таурину [16].

На моделі атеросклерозу імуногістохімічний аналіз ендотеліального шару лівої головної артерії кроля показав, що таурин взаємодіє з РАС шляхом зниження ангіотензин-конвертуючого ферменту (АСЕ) та рецепторів до ангіотензину 1 та 2 типів в атерогенній групі [31].

Тому на ранніх стадіях судинних захворювань, таких як гіпертонія, таурин може взаємодіяти з корисною ланкою РАС через підвищення регуляції синтезу АСЕ. Взяті разом ці дослідження демонструють сприятливий і прямий вплив таурину на серцево-судинну систему, що підтвер-

джується й у клінічних дослідженнях: прийом таурину (500 мг 3 рази на день протягом 2 тижнів) у пацієнтів із СН значно знижував рівні загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої щільності та запального біомаркера hsCRP (високочутливого С-реактивного білка) [32]. У дослідженні [33] встановлено, що в пацієнтів з застійною СН (фракція викиду  $\leq 50\%$ ), які приймали 3 г на добу таурину протягом 6 тижнів, спостерігалося значне покращання систолічної функції лівого шлуночка порівняно з контрольною групою, яка отримувала коензим Q10.

Усе це говорить про те, що добавки з таурином можуть сприятливо впливати на серцево-судинну систему в пацієнтів з ускладненнями ССЗ.

Ми не ставили за мету показати всі можливі та корисні ефекти таурину. Усе це можна знайти у відповідних оглядах – ми тільки хотіли підкреслити, що позитивні ефекти таурину та аргініну подібні, водночас негативні – взаємно нівелюються, що робить їхнє сумісне застосування більше ніж раціональним. Можливо, ці дані могли б бути основою для розробки комбінованого лікарського засобу з широким спектром органопротекторної дії при багатьох патологіях.

Вочевидь стратегія раціонального комбінування субстанцій при створенні ліків повинна реалізуватися й у концепті застосування засобів, які традиційно вважаються безпечними. З огляду на це комбінація аргініну з таурином є показовою.

Крім того, слід підкреслити та звернути увагу на те, що не всі традиційні «метаболічні» засоби можуть бути завжди такими безпечними, як прийнято вважати, що потребує зміни ставлення до їхнього застосування.

## Висновок

Використання нутрицевтиків може провокувати або посилювати серцево-судинну патологію, що необхідно враховувати та обов'язково відображати в Інструкції з медичного застосування. Комбіноване застосування нутрицевтиків з однаковим позитив-

ним впливом на патогенетичні ланки захворювання та здатністю послаблювати можливі негативні ефекти один одного може бути новою стратегією раціонального створення комбінованих засобів, що показано на прикладі комбінації аргініну та таурину.

1. Thomas M. S., Fernandez M. L. Trimethylamine N-oxide (TMAO), diet and cardiovascular disease. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2021. V. 23 (4). P. 12. <https://doi.org/10.1007/s11883-021-00910-x>.
2. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. R. A. Koeth, Z. Wang, B. S. Levison et al. *Nat. Med.* 2013. V. 19 (5). P. 576–85. <https://doi.org/10.1038/nm.3145>. Epub 2013 Apr 7.
3. Trimethylamine N-oxide promotes atherosclerosis via CD36-dependent MAPK/JNK pathway. J. Geng, C. Yang, B. Wang et al. *Biomed. Pharmacother.* 2018. V. 97. P. 941–947. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.016>. Epub 2017 Nov 7.
4. Implication of trimethylamine N-oxide (TMAO) in disease: potential biomarker or new therapeutic target. M. H. Janeiro, M. J. Ramirez, F. I. Milagro et al. *Nutrients.* 2018. V. 10 (10). P. 1398. <https://doi.org/10.3390/nu10101398>.
5. Guasti L. TMAO as a biomarker of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Intern. Emerg. Med.* 2021. PMID: 32779113.
6. FMO3 and its metabolite TMAO contribute to the formation of gallstones. Y. Chen, Z. Weng, Q. Liu et al. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2019. V. 1865 (10). P. 2576–2585. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.06.016>. Epub 2019 Jun 26.
7. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. M. Vanderpump, W. Tunbridge, J. French et al. *Clin. Endocrinol.* 1995. V. 43 (1). P. 55–68.
8. L-carnitine for the treatment of acute myocardial infarction. J. J. Dinicolantonio, A. K. Niazi et al. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2014. V. 15 (1). P. 52–62. <https://doi.org/10.3909/ricm0710>.
9. Böger R. H. L-Arginine therapy in cardiovascular pathologies: beneficial or dangerous? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2008. V. 11 (1). P. 55–61.
10. Szabo C. Pathogenetic role of peroxynitrite in the development of diabetes and diabetic vascular complications: studies with FP15, a novel potential peroxynitrite decomposition catalyst. *Molecular Medicine.* 2002. V. 8 (10). P. 571–580.
11. Effects of FP15, a peroxynitrite decomposition catalyst on cardiac and pulmonary function after cardiopulmonary bypass. T. Radovitsa, C. Beller, J. Grovesc et al. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2012. V. 41. P. 391–396.
12. Arrhythmogenic peroxynitrite-induced alterations in mammalian heart contractility and its prevention with quercetin-filled liposomes. A. Soloviev, A. Stefanov, A. Parshikov et al. *Cardiovascular Toxicology.* 2002. V. 2 (2). P. 129–139.
13. Козловський В. О. Взаємовідношення антиаритмічної, антигіпоксичної та мембранопротекторної дії лікарських засобів. *Вісник Вінницького державного університету.* 2003. № 1. С. 1–2.
14. Taurine reduces nitrosative stress and nitric oxide synthase expression in high glucose-exposed human Schwann cells. T. Askwith, W. Zeng, M. C. Eggo, M. J. Stevens. *Exp. Neurol.* 2012. V. 233 (1). P. 154–162. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.09.010>. Epub 2011 Sep 17.
15. Kocak-Toker N. Peroxynitrite induced decrease in Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activity is restored by taurine. *World J. Gastroenterol.* 2005. V. 11 (23). P. 3554–3557. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i23.3554>.
16. Taurine and cardiac disease: state of the art and perspectives. G. Bkaily, A. Jazzar, Normand et al. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2020. V. 98. P. 67–73.
17. Wojcik O. P., Koenig K. L., Zeleniuch-Jacquotte Chen Y. The potential protective effects of taurine on coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 2010. V. 208. P. 19–25.
18. Hemler E. C. Hu F. B. Plant-based diets for cardiovascular disease prevention: all plant foods are not created equal. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2019. V. 21. P. 18.
19. The effects of vegetarian and vegan diet during pregnancy on the health of mothers and offspring. G. Sebastiani Herranz Barbero, A. Borrás-Novell et al. *Nutrients.* 2019. V. 11. P. 557.
20. Role of protein phosphorylation in excitation-contraction coupling in taurine deficient hearts. K. C. Ramila, C. J. Jong, V. Pastukh et al. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015. V. 308. P. H232–H239.

21. Role of mitochondria and endoplasmic reticulum in taurine-deficiency-mediated apoptosis. C. J. Jong, T. Ito, H. Prentice et al. *Nutrients*. 2017. V. 9. P. 795.
22. Myocardial failure in cats associated with low plasma taurine: a reversible cardiomyopathy. P. D. Pion, M. D. Kittleson, Q. R. Rogers, J. Morris. *Science*. 1987. V. 237. P. 764–768.
23. Is taurine a preventive nutrition. In Taurine 2. Y. Yamori, Y. Nara, K. Ikeda, S. Mizushima. Springer : Boston, MA, USA, 1996. P. 623–629.
24. Vasorelaxant effect of taurine is diminished by tetraethylammonium in rat isolated arteries. L. G. Niu, M. S. Zhang, Y. Liu et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2008. V. 580. P. 169–174.
25. Taurine Metabolism in Humans. Maria M., Adeva-Andany R. F.-C., Yosua L.-P. et al. *J. Clin. Tri. Cas. Rep.* 2018. V. 2. P. 104.
26. Compatible osmolytes modulate the response of porcine endothelial cells to hypertonicity and protect them from apoptosis. R. R. Alfieri, A. Cavazzoni, P. G. Petronini et al. *J. Physiol.* 2002. V. 540. P. 499–508.
27. Taurine inhibits apoptosis by preventing formation of the Apaf-1/caspase-9 apoptosome. T. Takatani, K. Takahashi, Y. Uozumi et al. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2004. V. 287. P. C949–C953.
28. Taurine prevents the ischemia-induced apoptosis in cultured neonatal rat cardiomyocytes through Akt/caspase-9 pathway. T. Takatani, K. Takahashi, Y. Uozumi et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004. V. 316 (2). P. 484–489.
29. Schaffer S. W., Lombardini J. B., Azuma J. Interaction between the actions of taurine and angiotensin II. *Amino Acids*. 2000. V. 18. P. 305–318.
30. Cardiac hypertrophy in mice submitted to a swimming protocol: influence of training volume and intensity on myocardial renin angiotensin system. D. D. S. Soares, G. H. Pinto, A. Lopes et al. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2019.
31. High dietary taurine reduces apoptosis and atherosclerosis in the left main coronary artery. A. Zulli, E. Lau, B. P. P. Wijaya et al. *Hypertension*. 2009. V. 53. P. 1017–1022.
32. Taurine supplementation has anti-atherogenic and anti-inflammatory effects before and after incremental exercise in heart failure. M. Ahmadian, V. D. Roshan, E. Aslani, S. R. Stannard. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2017. V. 11. P. 185–194.
33. Taurine supplementation lowers blood pressure and improves vascular function in prehypertension: randomized, double-blind, placebo-controlled study. Q. Sun, B. Wang, Y. Li et al. *Hypertension*. 2016. V. 67. P. 541–549.

**В. О. Козловський, А. І. Соловійов**

### **Рациональне комбінування активних речовин як один з методів створення ефективних лікарських препаратів**

*Мета дослідження* – оцінити на прикладі амінокислот можливість використання комбінацій активних субстанцій – аналогів природних метаболітів, а також розглянути та ідентифікувати нові потенційні фармакологічні мішені їхньої дії.

Комбінування діючих речовин – добре відомий метод створення лікарських засобів. Однак деякі лікарські препарати та нутрицевтики, які широко застосовуються та містять пероральні форми карнітину, холіну, ерготеїну, фосфоліпідів, лецитину та ін., можуть сприяти виникненню чи посилювати розвиток серцево-судинної патології та її ускладнень. Це необхідно враховувати та відображати в Інструкції з медичного застосування. Крім того, наводяться дані щодо можливості усунення небажаних ефектів, зокрема, на прикладі використання аргініну як прекурсорю оксиду азоту, сірковмісної кислотою таурином.

Розкриваються механізми синергічного впливу даної комбінації на ендотеліальну функцію судин і системні ефекти загалом, при нівелюванні можливої негативної дії аргініну.

Таким чином, комбіноване застосування нутрицевтиків з однаковим позитивним впливом на патогенетичні ланки захворювання та здатністю послаблювати можливі негативні ефекти один одного може бути новою стратегією раціонального створення комбінованих засобів, що показано на прикладі комбінації аргініну та тауруну.

*Ключові слова:* активні субстанції, лікарські препарати, раціональне комбінування

**V. O. Kozlovsky, A. I. Soloviev**

### **Rational combination of active substances as one of the methods for drugs creation**

*The aim of the study* – to evaluate the possibility of rational combination use of active substances, analogues of natural metabolites, to examine and identify new potential pharmacological targets of their actions.

Combination of drugs is a well-known and widely used method in the creation of drugs. However, some commonly used drugs and nutraceuticals containing oral forms of carnitine, choline, ergoteine, phospholipids,



---

---

lecithin, etc. may contribute to or enhance the development of cardiovascular pathology and its complications. This review provides data from scientific literature in this regard and raises the question of the need to include relevant data in the Instructions for medical use. In addition, data are provided regarding the possibility of eliminating undesirable effects, for example in the case of arginine as a precursor of nitric oxide, using sulfur-containing acid taurine. The mechanism of the synergistic effect of this combination on the vascular endothelial function and systemic effects in general is revealed, while leveling the possible negative effects of arginine. The conclusion is made about the rationality of this approach when combining substances as a method of creating medicines.

*Key words: active substances, drugs, rational combination*

---

Надійшла: 7 червня 2022 р.

Прийнята до друку: 26 квітня 2023 р.

**Контактна особа:** Козловський Вадим Олексійович, ТОВ «Медівалекс», м. Прага, Чехія.  
Електронна пошта: medivalex@post.cz