

А. І. Соловйов¹, І. Л. Мончак¹, О. Є. Ядловський¹,
В. О. Козловський²

Вплив комбінації аргініну та таурину на скорочувальну активність серцевого м'яза щурів за умов гіпоксії

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

²Товариство з обмеженою відповідальністю «Медівалекс», Чеська Республіка

*Ключові слова: гіпоксія, аргінін, таурин,
серцевий м'яз, скорочувальна активність*

Гіпоксія є універсальним патологічним чинником розвитку багатьох процесів, що так чи інакше призводить до зміни метаболічного забезпечення клітин з наступною зміною їхніх функцій. Корекція таких патологічних змін є важливою в розумінні раціонального застосування як фармакологічних препаратів, так і аналогів природних метаболітів, що утворюються в організмі та впливають на його функції.

Аргінін – умовно незамінна амінокислота, уперше виділена в 1886 р. E. Schulze та E. Steiger, і структура його встановлена E. Schulze та E. Winterstein у 1897 р. Середній добовий рівень споживання L-аргініну становить 5,4 г. Фізіологічна потреба тканин та органів більшості ссавців у аргініні зазвичай задовольняється його ендогенним синтезом та/або надходженням з їжею, проте для молодих і дорослих осіб за умови стресу чи хвороби ця амінокислота стає надзвичайно важливою. Аргінін служить необхідним попередником для синтезу білків і багатьох біологічно важливих молекул, таких як орнітин, пролін, поліаміни, креатин та агматин. Однак, як добре відомо, головна роль аргініну в організмі

людини – бути субстратом для синтезу оксиду азоту. Сьогодні аргінін широко використовується в клініці при ішемічній хворобі серця та інсультах.

Із моменту встановлення визначальної ролі аргініну в утворенні оксиду азоту вважається, що сам по собі аргінін є корисним і безпечним, але його багатогранний вплив на організм і клітини, особливо в умовах нестачі кисню, вивчений не повно. Окрім того, враховуючи загально визнану релаксуючу дію аргініну на судини, його вплив на робочий (скоротливий) міокард є мало вивченим, особливо в умовах недостатнього надходження кисню, що є фактором розвитку патологічних змін у скоротливих кардіоміоцитах зі зміною їхньої функціональної активності.

Сірковмісна амінокислота таурин має протигіпоксичні властивості [1]. Таурин перешкоджає пошкодженню внутрішньоклітинних мембран, пригнічує перекисне окиснення ліпідів, стабілізує мембранну проникність і транспорт іонів [2].

Мета дослідження – вивчити вплив аргініну та таурину на скоротливу активність серцевого м'яза щура в умовах нормальної та зниженої оксигенації й оцінити можливість використання комбінації цих двох сполук для корекції порушень скоротливої активності міокарда в умовах нестачі кисню.

Матеріали та методи. Дослідження на тваринах проводили відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986 р.) та Національного законодавства України.

Роботу проведено на ізольованих смужках папілярних м'язів міокарда щурів. В експериментах використовували самців і самиць білих щурів масою 180–200 г. Для отримання ізольованих препаратів серцевого м'яза тварин знеживлювали під легким ефірним наркозом методом декапітації та швидко видаляли серце. Після цього міокард поміщали в препарувальну ванночку, заповнену охолодженим розчином Тироде й під біокулярним мікроскопом вирізали смужки папілярного м'яза довжиною 2–3 мм і товщиною 0,7–1 мм. Смужку поміщали в експериментальну камеру та перфузували розчином Тироде [3].

Для активації скорочень смужки папілярного м'яза міокарда використовували надпорогову польову стимуляцію електричними імпульсами прямокутної форми. За таких умов уся тканина рівномірно піддається електричному впливу, а електроди не торкаються препаратів. Тривалість подразнюючих імпульсів складала 2,5–3,0 мс, амплітуда – 15–20 В. До початку дослідження м'яз підлягав розтягненню під навантаженням 200–300 мг та адаптувався протягом 40–60 хв. Базова частота стимуляції при впрацюванні складала 0,33 Гц.

Розчини, які використовувались у роботі, готували на основі розчину Тироде такого складу (ммоль/л): Na^+ – 140,3; K^+ – 5,4; Mg^{2+} – 1,1; Ca^{2+} – 2,5; Cl^- – 149,1; глюкоза – 11,5; рН розчину – 7,38. Буферний розчин насичувався газовою сумішшю, що мала такий склад: 16–21 % кисню,

74–79 % азоту та 5 % вуглекислого газу. Для зниження pO_2 у буферному розчині вміст кисню в газовій суміші зменшувався до 1 %. Ступінь оксигенації буферного розчину задавався та змінювався інтенсивністю та часом пропускання газової суміші через буферний розчин.

Схема дослідження. У дослідженні оцінювали відносну силу скорочень папілярного м'яза (за амплітудою), його базальний тонус і швидкість змін цих параметрів.

Дослідження складалось з наступних етапів:

- оцінки впливу розчину Тироде з низьким ступенем оксигенації;
- оцінки впливу аргініну (Лібра) за умов нормальної оксигенації та низької оксигенації розчину;
- оцінки впливу комбінації аргінін + таурин (Лібра Таургін) за умов нормальної оксигенації та низької оксигенації розчину.

Між усіма етапами папілярний м'яз відмивали в нормально оксигенованому розчині Тироде до отримання стабільної амплітуди скорочень.

Перевірку виборок 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 проводилися за допомогою критерію Краскела-Уолліса ANOVA. Розходження вважали статистично достовірним, якщо величина P була менше ніж 0,05.

Рисунки 1–5 наведено як вибірки з найрезультативніших дослідів, що є візуально достатньо інформативними.

Верхня та нижня стрічки демонструють реакцію різних папілярних м'язів (ділянок серця). Надані далі статистичні дані (рис. 6–9) були отримані з усіх проведених дослідів.

Для кращого сприйняття наведені дані представлені у вигляді середнього арифметичного (m) та стандартної похибки середнього арифметичного (SE) для певної вибірки (n).

Усі розрахунки проводили на персональному комп'ютері з використанням програм «Statistica 8» (ser. No: STA862D175437Q; StatSoftInc., США) та Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США).

Результати та їх обговорення. За умов гіпоксії змінювалась амплітуда фазних скорочень фрагментів серцевого м'яза щурів, індукованих електричною стимуляцією, та його базальний тонус, а саме: було помітно достовірне зниження амплітуди (сили) скорочень з незначним впливом на рівень базального тонусу (рис. 1, 7, 9).

Додавання в перфузійний розчин аргініну ($100 \mu\text{mol/l}$) за умов нормальної оксигенації призводило до достовірного зниження амплітуди фазних скорочення ізольованого серцевого м'яза. Вплив аргініну на базальний тонус був практично відсутнім (рис. 2, 6, 8).

Додавання таурину ($25 \mu\text{mol/l}$) до перфузату з аргініном у разі нормальної оксигенації не призводило до змін активності серцевого м'яза (рис. 3, 6, 8). Тобто, таурин не впливав на ефекти аргініну.

Особливу увагу слід звернути на той факт, що на фоні гіпоксії аргінін вкрай негативно впливав на скорочення та базальний тонус ізольованого серцевого м'яза. А саме, значно зменшувалась амплітуда (сила) скорочень і різко підвищувався рівень базального тонусу, що в умовах цілого організму може провокувати зупинку серця в систолі (рис. 4, 7, 9).

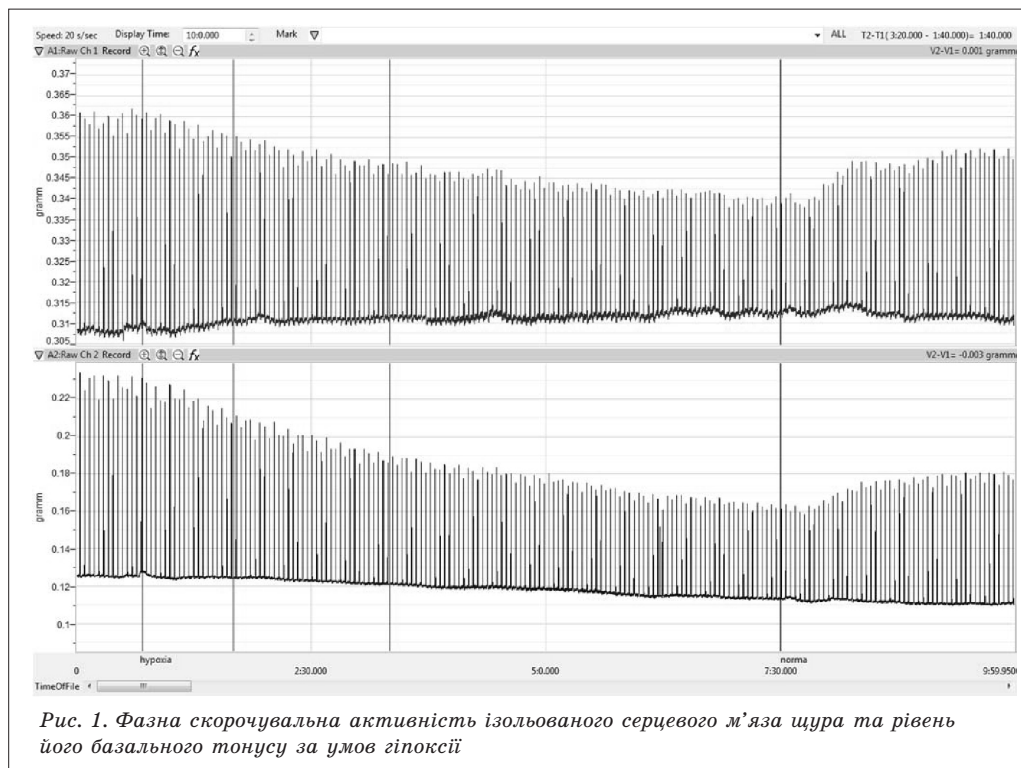
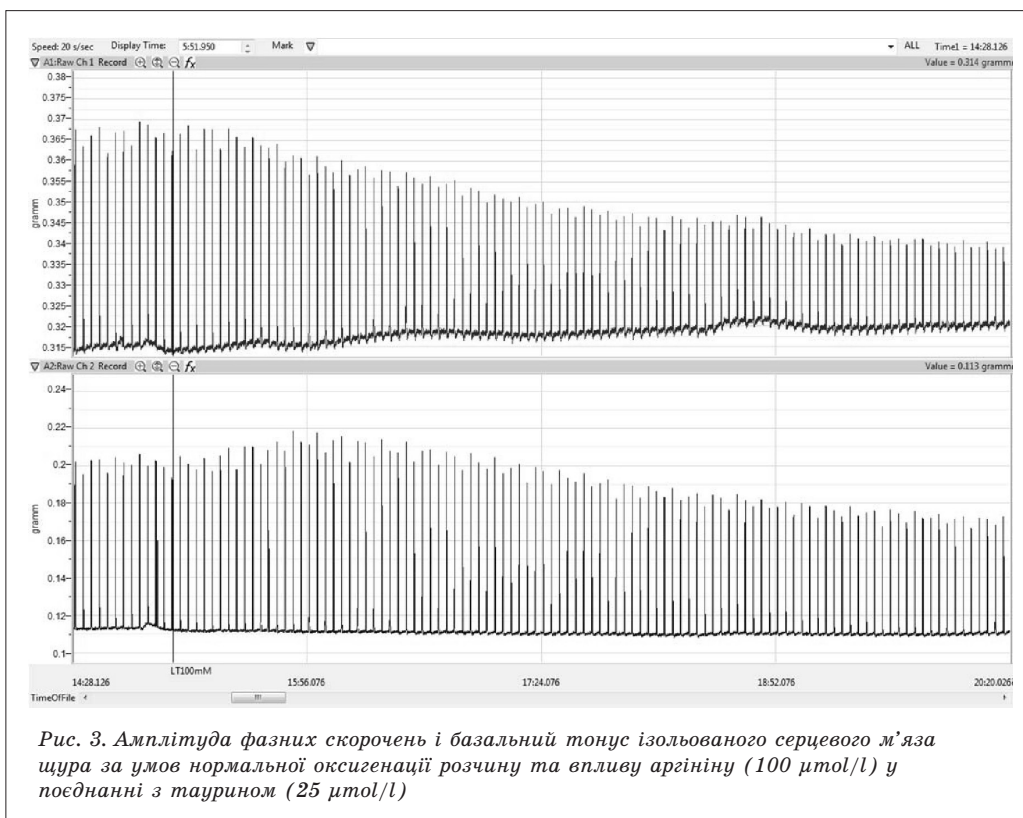
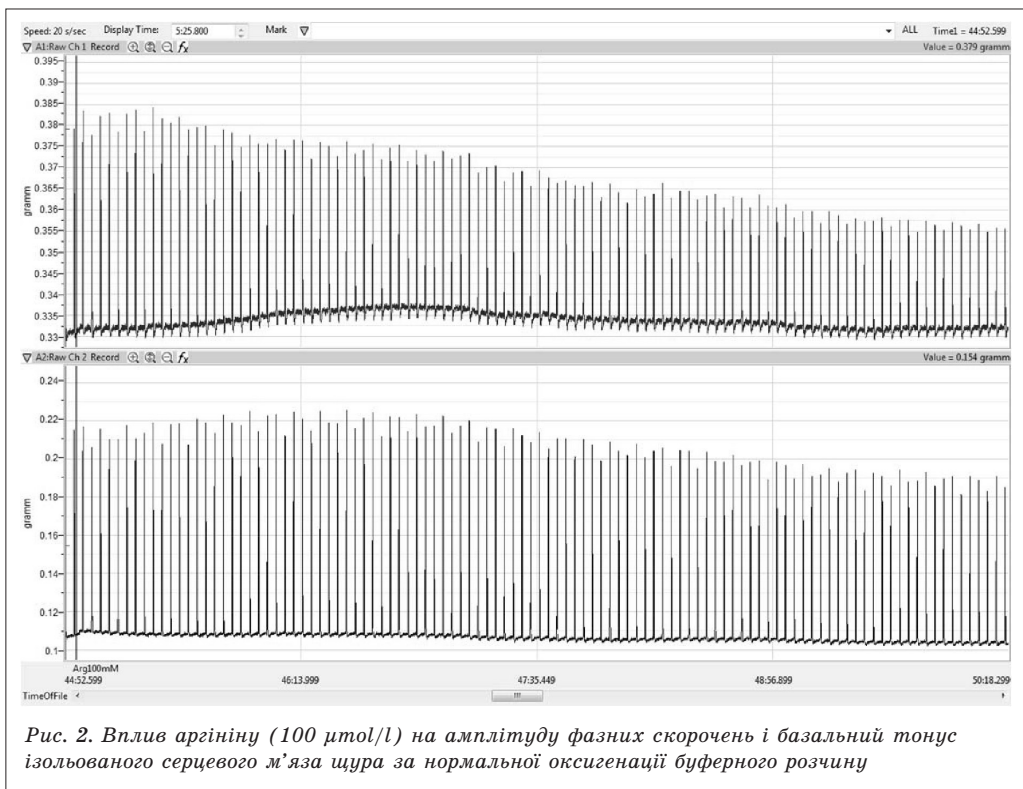
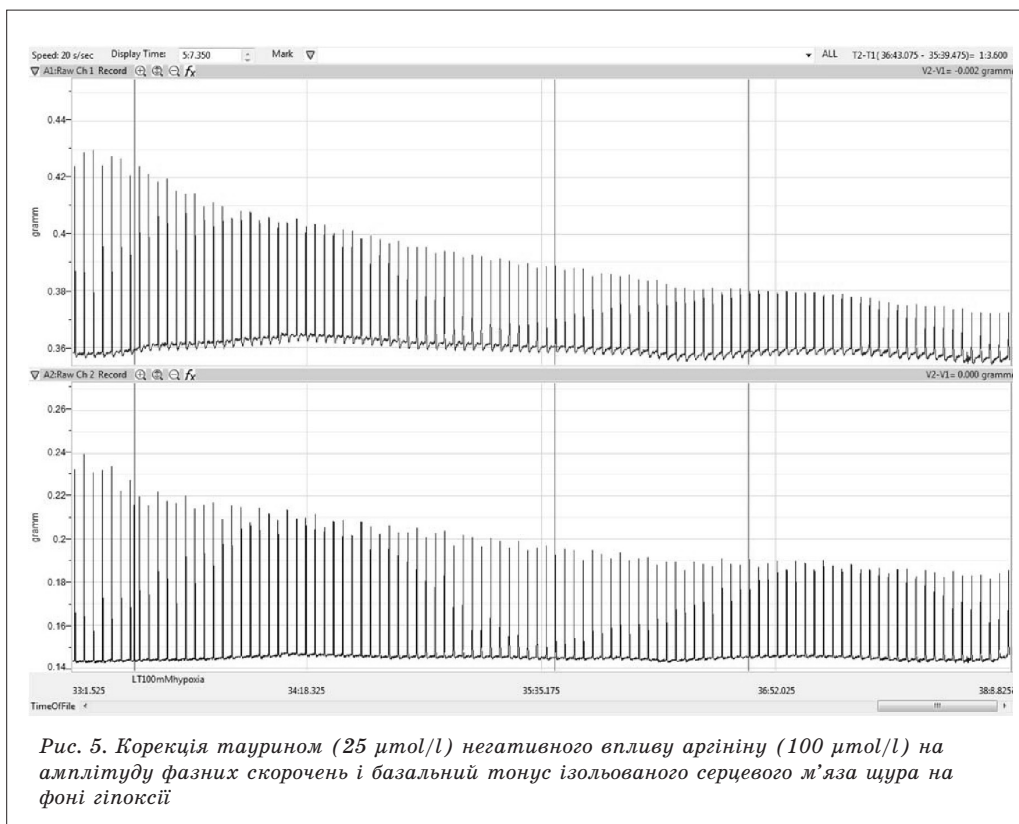
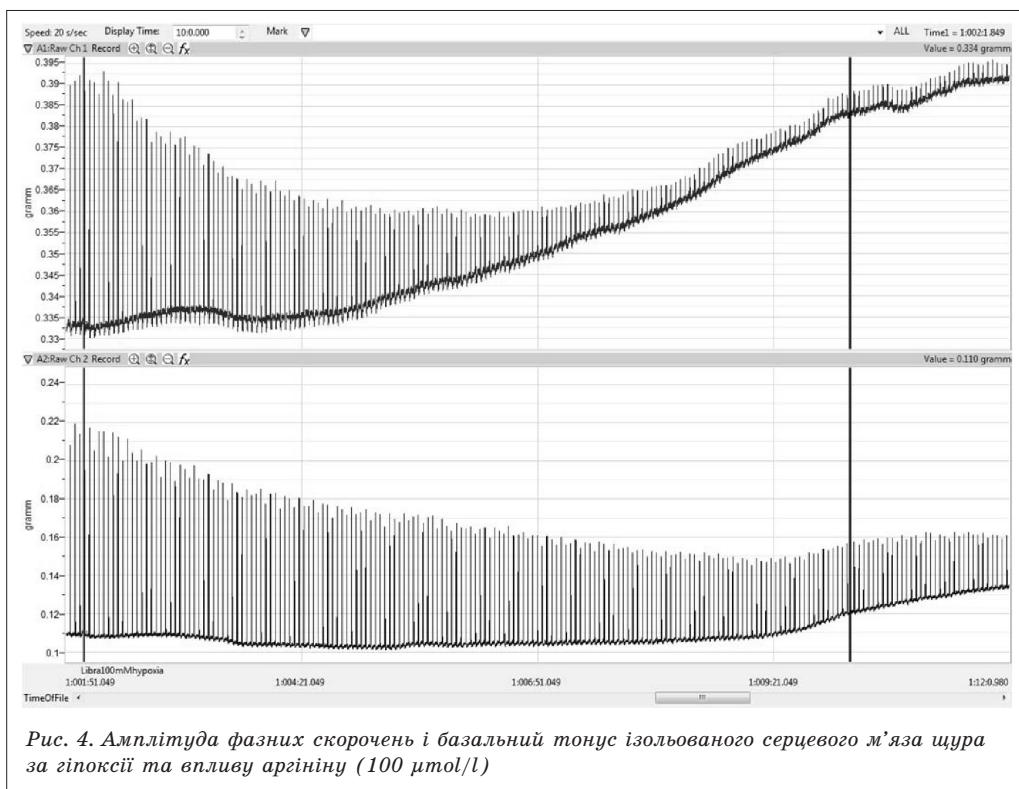


Рис. 1. Фазна скорочувальна активність ізольованого серцевого м'яза щура та рівень його базального тонусу за умов гіпоксії





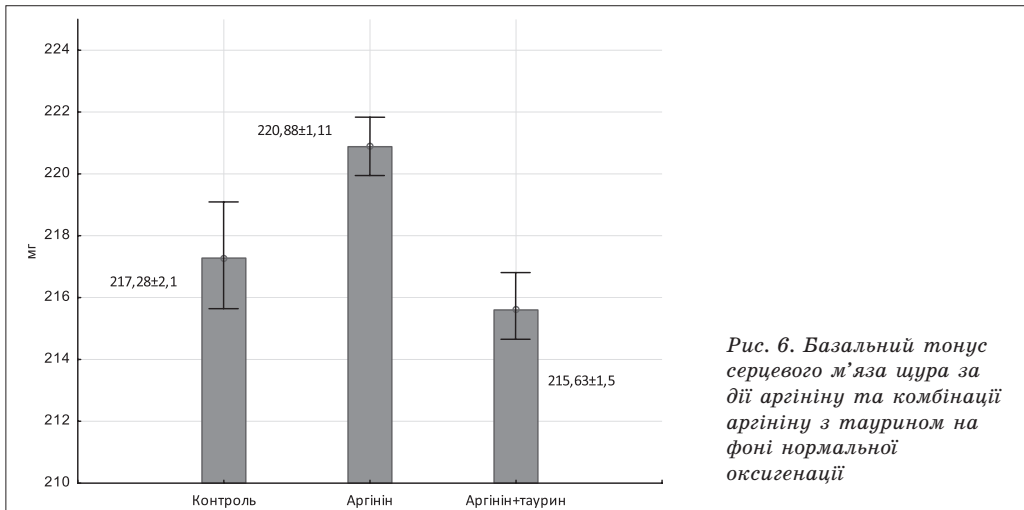


Рис. 6. Базальний тонус серцевого м'яза щура за дії аргініну та комбінації аргініну з таурином на фоні нормальної оксигенації

Важливо відмітити, що негативні ефекти аргініну на скорочення та базальний тонус ізольованого серцевого м'яза на фоні гіпоксії коригувались таурином, а саме: під його впливом спостерігалось практично повне збереження рівня базального тонусу (рис. 5, 7).

На рисунках 6–9 більш детально показано зміни базального тонусу та сили фазних скорочень серцевого м'яза під дією аргініну, а також комбінації аргінін + таурин в умовах нормальної та зниженої оксигенації.

Помітно, що аргінін навіть в умовах нормальної оксигенації сприяє збільшенню рівня тонічного напруження. Із рисунку 7 видно, що комбі-

нація аргініну та таурину призводить до нормалізації тонусу серцевого м'яза на відміну від дії самого лише аргініну.

На рисунку 8 продемонстрований вплив на серцевий м'яз комбінації аргінін + таурин та самого аргініну за умов нормальної оксигенації. Як видно, статистична різниця між цими показниками є недостовірною.

На рисунку 9 показана зміна амплітуди скорочень серцевого м'яза за дії аргініну та комбінації аргініну з таурином на фоні зниженої оксигенації. Помітна суттєва різниця в амплітуді скорочень, а саме, аргінін за гіпоксії значно її зменшує, тоді як додавання таурину сприяє її підвищенню.

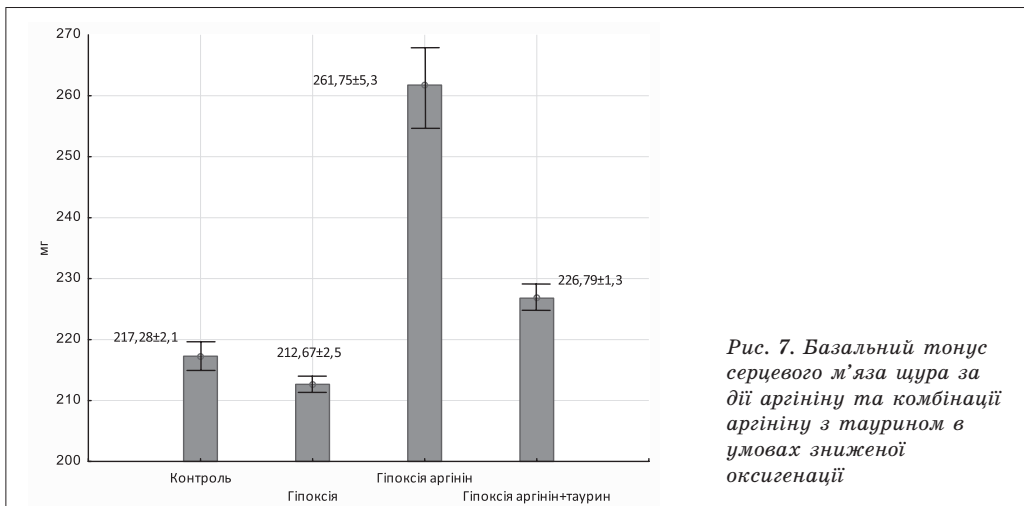


Рис. 7. Базальний тонус серцевого м'яза щура за дії аргініну та комбінації аргініну з таурином в умовах зниженої оксигенації

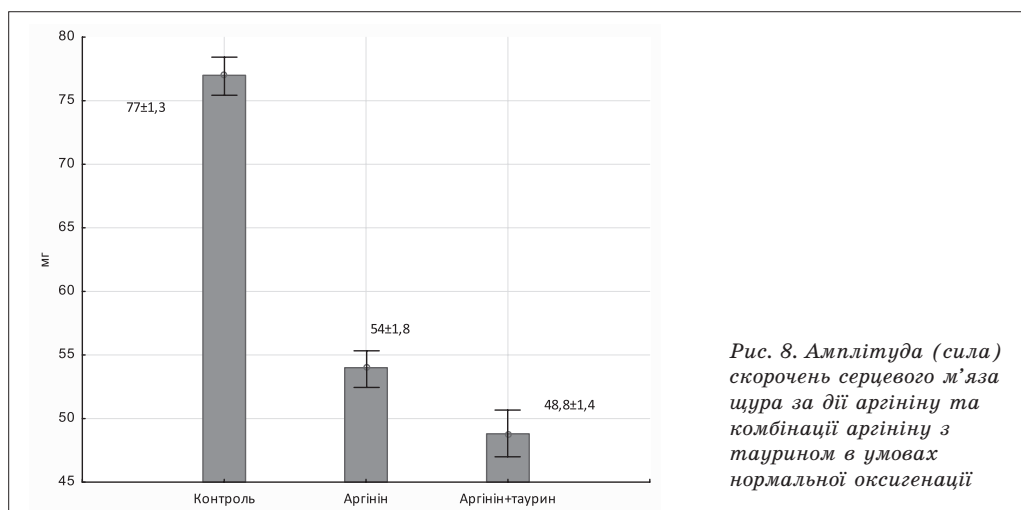


Рис. 8. Амплітуда (сила) скорочень серцевого м'яза щура за дії аргініну та комбінації аргініну з таурином в умовах нормальної оксигенації

За нормоксії аргінін демонструє тенденцію до зменшення амплітуди скорочень і відсутність вираженого впливу на базальний тонус папілярного м'яза. Модулюючий ефект на базальне скорочення кардіоміоцитів описано для ферменту, що метаболізує аргінін – аргінази, інгібування яке може обмежувати активність синтази оксиду азоту (NOS) ізоформно-специфічним способом і збільшувати базальну скоротливість (тонус) за NOS-залежним механізмом [4]. Теоретично, інгібування аргінази збільшує кількість і доступність аргініну, що має місце й за введення аргініну *per se*. У наших дослідках спостерігали зворотний ефект за умов нор-

моксії, коли тонус був майже незмінним. Тому залишається не зовсім зрозумілим механізм зниження амплітуди скорочення, яке викликане аргініном, особливо в умовах нормоксії. Деякі автори [5] вважають, що в нормальному серці людини та мурчика мікромолярні концентрації донорів NO і стимуляція eNOS викликають ранній початок релаксації та невеликий негативний інотропний ефект, обидва з яких пояснюються опосередкованим цГМФ-залежним зниженням чутливості міофіламентів до Ca²⁺.

В умовах депривації кисню (гіпоксія) негативний з точки зору функціонування клітин вплив аргініну на

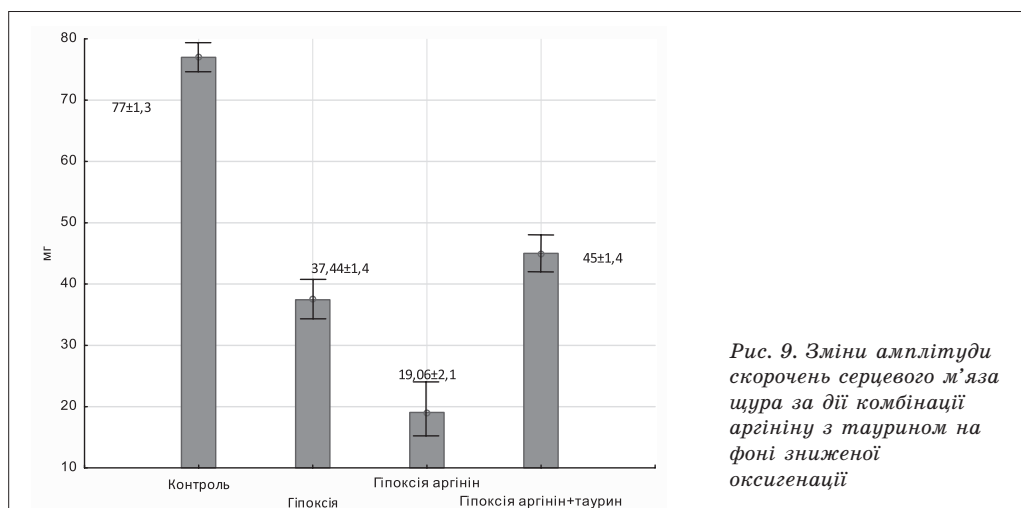


Рис. 9. Зміни амплітуди скорочень серцевого м'яза щура за дії комбінації аргініну з таурином на фоні зниженої оксигенації

базальний тонус, який значно підвищувався майже до розвитку контрактури, та різке зниження сили скорочення потребують додаткового пояснення. Відомо про неоднозначність ролі системи NO у реалізації системних і локальних ефектів за гіпоксії [6]. Однак вважають, що NO має позитивну інотропну дію на скоротливу здатність серцевого м'яза, особливо в умовах активації β_1 -рецепторів [7]. Таку точку зору поділяють й інші автори [8], демонструючи, що саме від рівня NO прямо пропорційно залежить базальний тонус і скоротлива здатність міоцитів у нормальних умовах через NOS-1 залежне нітрозилування білків ріанодинового рецептора, SERKA2 і білків L-кальцієвого каналу. Причому інгібітори NOS-1, скавенджери супероксид-радикала та інгібітори протеїнкінази А запобігали такій дії. Подібні результати були отримані в більш ранніх роботах [9], які показали незначний вплив аргініну й оксиду азоту на тонус та амплітуду скорочень міокарда.

Однак більшість авторів спостерігає негативну інотропну дію оксиду азоту на робочі міоцити [10], а також його роль у морфологічних змінах [11].

Передбачуваний шкідливий вплив негативною інотропною дією NO на скоротливу здатність шлуночків серця врівноважується зниженням споживання кисню міокардом і посиленням коронарного кровотоку, що запобігає погіршенню механічної роботи міокарда. Слід наголосити на методологічних відмінностях між даними роботами, що, безумовно, впливає на кінцевий результат.

Однак, повертаючись до інтерпретації негативних ефектів аргініну за умов гіпоксії, слід припустити, що є більш ніж імовірним надлишкове

утворення пероксинітриду з аргініну, особливо в умовах гіпоксії. Пероксинітрид є сильним окиснювачем, що утворюється в реакції NO та супероксиду, рівень якого підвищується в умовах гіпоксії [12]. Ця реакція протікає з надзвичайно високою константою швидкості, що значно сприяє утворенню пероксинітриду.

Сам по собі пероксинітрид викликає різке зниження скоротливого здатності та різке підвищення базального тонусу [13]. Наші власні дослідження також підтверджують надзвичайно негативну роль пероксинітриду в серцевій діяльності [14].

Фактично саме це й спостерігається за впливу аргініну на базальний тонус і скоротливу здатність міокарда в умовах моделювання гіпоксії (рис. 7). Це досить тривожний факт, оскільки аргінін, особливо його ін'єкційні форми, дуже часто застосовуються саме для запобігання порушенню функцій серця в умовах ішемії (гіпоксії), наприклад, у разі операцій на серці. Не дивно, що результати мета-аналізів з оцінки використання аргініну при гострому інфаркті міокарда не змогли продемонструвати досягнення кінцевих точок [15]. Це підтверджують результати іншої роботи [16], в якій показано негативну роль утвореного пероксинітриду при кардіопульмональному шунтуванні та надзвичайно ефективну захисну дію його скавенджеру, препарату PF-15, який власне не застосовується в клінічній практиці.

У нашому дослідженні використано ефективний «перехоплювач» пероксинітриду, відому сірковмісну амінокислоту – таурин. Існують дані, що дефіцит таурину сам по собі сприяє активації утворення пероксинітриду [17, 18]. Таурин здатен повністю усувати негативний вплив пероксинітриду на пригнічення Na^+/K^+ -АТФази

[19], що в свою чергу визначає рівень поляризації мембранного потенціалу. Окрім того, дефіцит таурину асоційований з прогресуванням серцевої недостатності [20, 21].

Таким чином, у наших дослідах таурин повністю запобіг негативному впливу на базальний тонус в умовах гіпоксії та значно – негативному впливу на амплітуду (силу) скорочень, що були спричинені аргініном на клітини папілярного м'яза в умовах нестачі кисню.

Висновки

В експериментах на ізольованих папілярних м'язах серця щурів показано: 1) зменшення рівня оксигенації буферного розчину призводить до зниження амплітуди (сили) скорочення ізольованих папілярних м'язів серця щурів, стимульованих електричним струмом, й до незначних коливань рівня їхньої базальної

тонічної напруги; 2) додавання аргініну до буферного розчину в разі нормальної оксигенації призводить до незначних коливань рівня базального тону серцевого м'яза та достовірного зниження амплітуди його фазних скорочень; 3) додавання в буферний розчин таурину не впливає на характер скорочувальної активності серцевого м'яза, спричиненого аргініном в умовах нормоксії; 4) при гіпоксії додавання аргініну до буферного розчину призводить до різкого приросту рівня тонічної напруги серцевого м'яза, що вкрай негативно впливає на його здатність до нормальної насосної функції; 5) таурин практично повністю усувати можливий негативний ефект аргініну на скорочувальну функцію міокарда в умовах нестачі кисню, що підтверджує доцільність поєднаного використання аргініну з таурином у клініці.

1. Влияние таурина на активность транспортных АТФ-аз и ферментов энергетического обмена в разных тканях крыс при острой гипоксической гипоксии. И. Н. Маньковская, Г. Л. Вавилова, О. Н. Харламова и др. *Укр. биохим. журн.* 1992. № 6. С. 43–48.
2. Нефедов Л. И. Проявление биологической активности таурина. *Весті Акадэмі Навук Беларусі. Серыя біялагічных навук.* 1992. № 3–4. С. 99–106.
3. Head S. I., Stephenson D. G., Williams D. A. Properties of enzymatically isolated skeletal fibres from mice with muscular dystrophy. *The journal of physiology.* 1990. V. 442 (1). P. 351–367.
4. Jochen Steppan et al. Arginase modulates myocardial contractility by a nitric oxide synthase 1 – dependent mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16537391/>.
5. Layland J., Li J-M., Shah A. M. Role of cyclic GMP-dependent protein kinase in the contractile response to exogenous nitric oxide in rat cardiac myocytes. *J. Physiol. (London).* 2002. V. 540. P. 457–467.
6. Kurhaluk N. The effectiveness of L-arginine in clinical conditions associated with hypoxia. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24 (9). P. 8205. Published online 2023 May 3. <https://doi.org/10.3390/ijms24098205>. PMID: PMC10179183, PMID: 37175912.
7. The inotropic effect of nitric oxide on mammalian papillary muscle is dependent on the level of beta 1-adrenergic stimulation. S. A. Reading et al. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2002. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12117306/>.
8. Nitric oxide synthase 1 modulates basal and β -adrenergic-stimulated contractility by rapid and reversible redox-dependent S-nitrosylation of the heart. A. Z. Vielma, L. León, I. C. Fernández et al. *PLOS ONE.* 2016. V. 11 (8). P. e0160813. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160813>.
9. Physiological concentrations of nitric oxide do not elicit an acute negative inotropic effect in unstimulated cardiac muscle. S. Weyrich et al. *Circ. Res.* 1994. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7923615/>.
10. Endothelial nitric oxide synthase increases in left atria of dogs with pacing-induced heart failure. F. H. Khadour, D. W. O'Brien, Y. Fu et al. *Am. J. Physiol.* 1998. V. 275. P. H1971–1978.
11. Satoh M., Nakamura M., Tamura G. Inducible nitric oxide synthase and TNF α in myocardium in human cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997. P. H716–724.

12. Acute hypoxia produces a superoxide burst in cells. P. Hernansanz-Agustín et al. *Free Radic. Biol. Med.* 2014. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24637263/>.
13. Modulation of myocardial contraction by peroxynitrite. M. J. Kohr, S. R. Roof, J. L. Zweier, M. T. Ziolo. *Front. Physiol.* 2012. V. 3. P. 468. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00468>. PMID: PMC3520483P-MID: 23248603.
14. Arrhythmogenic peroxynitrite-induced alterations in mammalian heart contractility and its prevention with quercetin-filled liposomes. A. Soloviev, A. Stefanov, A. Parshikov et al. *Cardiovasc. Toxicol.* 2002. V. 02. P. 129–139.
15. Oral L-arginine supplementation in acute myocardial infarction therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. T. Sun, W. B. Zhou, X. P. Luo et al. *Review published.* 2009. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK78131/>.
16. Effects of FP15, a peroxynitrite decomposition catalyst on cardiac and pulmonary function after cardiopulmonary bypass. T. Radovitsa, C. Beller, J. Grovesc et al. *Eur. J. Cardiothorac surg.* 2012. V. 41. P. 391–396.
17. 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.
18. 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.
19. Peroxynitrite induced decrease in Na⁺, K⁺-ATPase activity is restored by taurine. N. Kocak-Toker, M. Giris, F. Tülübas et al. *World J. Gastroenterol.* 2005. V. 11 (23). P. 3554–3557. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i23.3554>. PMID: 15962373.
20. 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.
21. Taurine and cardiac disease: state of the art and perspectives. G. Bkaily, A. Jazzar, A. Normand et al. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2020. V. 98. P. 67–73.

A. I. Соловйов, І. Л. Мончак, О. Є. Ядловський, В. О. Козловський
Вплив комбінації аргініну та таурину на скорочувальну активність серцевого м'яза щурів за умов гіпоксії

Добре відомо, що гіпоксія є універсальним чинником розвитку багатьох патологічних процесів, що так чи інакше призводить до зміни метаболічного забезпечення клітин з наступним порушенням їхніх функцій. Спрямована корекція таких патологічних змін є важливою в розумінні раціонального застосування комбінацій фармакологічних препаратів. З моменту вивчення визначальної ролі аргініну в утворенні оксиду азоту вважається, що сам по собі аргінін є корисним та абсолютно безпечним, але його багатогранний вплив на організм і клітини, особливо за умов нестачі кисню, вивчений не повністю.

Мета дослідження – вивчити вплив аргініну та таурину на скоротливу активність серцевого м'яза щура в умовах нормальної та зниженої оксигенації й оцінити можливість використання комбінації цих двох сполук для корекції порушень скоротливої активності міокарда в умовах нестачі кисню.

Дослідження було проведено на ізольованих смужках папілярних м'язів міокарда щурів. Смужки поміщали в експериментальну камеру та перфузували розчином Тироде.

Для активації скорочень смужки папілярного м'яза міокарда використовували надпорогову польову стимуляцію електричними імпульсами прямокутної форми. Тривалість подразнюючих імпульсів складала 2,5–3,0 мс, амплітуда 15–20 В. Базова частота стимуляції складала 0,33 Гц.

За умов нормальної оксигенації вплив аргініну на амплітуду скорочень ізольованого серцевого м'яза та його базальний тонус спостерігався у вигляді зниження амплітуди (сили) фазних скорочень, але був практично відсутнім його вплив на базальний тонус. Встановлено, що в умовах депривації кисню (гіпоксія) має місце помітне зниження амплітуди (сили) фазних скорочень серцевого м'яза та незначної коливання рівня базального тону. Встановлено, що за умов гіпоксії додавання в перфузат аргініну (100 μmol/l) призводить до розвитку вкрай небажаного різкого підвищення рівня тонічного напруження (базального тону) серцевого м'яза, що в умовах цілого організму може спровокувати стан зупинки серця в систолі. Важливо, що цей ефект повністю нівелювався при поєднаній дії аргініну (100 μmol/l) та таурину (25 μmol/l), що підтверджує доцільність їхнього сумісного застосування в клінічній практиці.

Ключові слова: гіпоксія, аргінін, таурин, серцевий м'яз, скорочувальна активність

A. I. Soloviev, I. L. Monchak, O. E. Yadlovsky, V. O. Kozlovsky
The influence of the combination of arginine and taurine on the contractile activity of the heart muscle of rats under hypoxia

It is well known that hypoxia is a universal factor in the development of many pathological processes, which in one way or another, leads to a change in the metabolic supply of cells with subsequent disruption

of their functions. Directed correction of such pathological changes is important in understanding the rational use of combinations of pharmacological drugs. From the moment of studying the determining role of arginine in the formation of nitric oxide, it is believed that arginine itself is useful and absolutely safe, but its multifaceted effect on the body and cells, especially in conditions of oxygen deficiency has not been fully studied.

The aim of this study was to compare the effectiveness of arginine and the arginine-aurine combination on the contractile activity of the heart muscle of rats under conditions of reduced oxygenation of the environment.

The work was carried out on isolated strips of papillary muscles of rat myocardium. Strips were placed in an experimental chamber and perfused with Tyrode solution. Suprathreshold field stimulation with rectangular electric pulses was used to activate the contractions of the papillary muscle strip of the myocardium. The duration of the irritating pulses was 2.5–3.0 ms, the amplitude was 15–20 V. The base frequency of stimulation was 0.33 Hz.

Under conditions of normal oxygenation, the effect of arginine on the amplitude of contractions of the isolated heart muscle and its basal tone was observed in the form of a decrease in the amplitude (force) of phasic contractions, but their effect on the basal tone was practically absent. It has been established that in conditions of oxygen deprivation (hypoxia) there is a noticeable decrease in the amplitude (force) of phase contractions of the heart muscle and a slight change (fluctuation) in the level of basal tone. It was established that the addition of arginine (100 μM) to the perfusate under conditions of hypoxia leads to the development of an extremely undesirable sharp increase in the level of tonic tension (basal tone) of the heart muscle, which in the conditions of the whole organism can provoke a state of cardiac arrest in systole. It is important that this effect was completely eliminated by the combined effect of arginine (100 μM) and taurine (25 μM), which confirms the need for their joint use in clinical practice.

Key words: hypoxia, arginine, taurine, heart muscle, contractile activity

Надійшла: 23 травня 2023 р.

Прийнята для друку: 27 червня 2023 р.

Контактна особа: Соловйов Анатолій Іванович, доктор медичних наук, професор, відділ фармакології клітинних сигнальних систем та експериментальної терапії, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03057. Тел.: + 38 0 44 536 13 41.