

# Роль таурина в эксперименте и в клинике сахарного диабета

А.С.Аметов, И.И. Кочергина, Е.П.Елизарова

Кафедра эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ

## Введение

Таурин – это 2-аминоэтансульфоновая кислота, представляющая собой конечный продукт обмена серосодержащих аминокислот – метионина, гомоцистеина, цистеина, цистеамин. Немногие из аминокислот за последние десятилетия удостоиваются столь пристального внимания, как таурин. Каждые 2 года проходят международные симпозиумы, посвященные этому веществу. Было пересмотрено его значение в обмене веществ, которое прошло от простого забвения до открытия многочисленных значимых биохимических путей, через которые таурин осуществляет осморегуляторные, цитопротекторные, антиоксидантные, противовоспалительные и нейромедиаторные функции. Эта условно незаменимая аминокислота содержится в больших концентрациях во всех тканях млекопитающих. Вполне ожидаемо, что при истощении этого вещества будут возникать проблемы, которые мы можем наблюдать как на клеточном, так и на органном уровне.

## Таурин и репродуктивная функция

Влияние этой аминокислоты на здоровье простирается от зачатия через внутриутробный и перинатальный период вплоть до самой старости, в течение всей жизни человека. Таурин влияет на подвижность сперматозоидов и созревание яйцеклетки. Так, при лечении таурином (Дибикор®) в течение 3 мес 15 мужчин с клиническими проявлениями метаболического синдрома, обратившихся с жалобами на бесплодие в браке, была продемонстрирована его эффективность в коррекции метаболических и репродуктивных нарушений. Показаны снижение показателей гликемии в ходе теста толерантности к глюкозе и усиление выработки инсулина. Защищая от процессов перекисного окисления и стимулируя выработку эндогенного тестостерона, по словам исследователей, таурин улучшает качество эякулята путем увеличения концентрации и подвижности сперматозоидов [1]. На рис. 1 представлены данные спермограммы до и после лечения.

## Таурин и внутриутробное развитие

Перинатальное программирование функций и болезней всего организма – в настоящее время признанный факт [2]. Со многими причинами связывают низ-

кую массу тела при рождении. Опубликовано большое количество исследований, которые отводят исключительную роль таурину в данном случае и связывают его дефицит в перинатальном периоде с более поздними нарушениями во взрослой жизни [3].

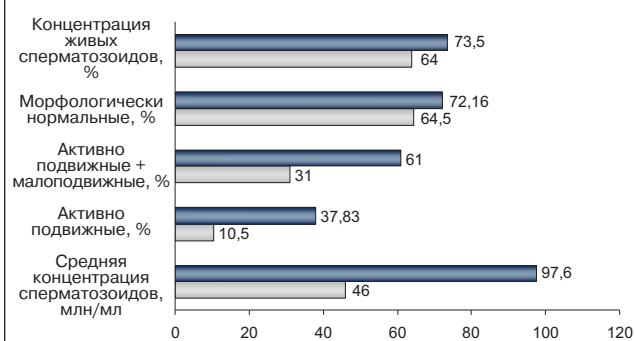
У взрослых животных добавление таурина к питанию снижает гипертензию, вероятно, за счет увеличения экскреции Na, ингибирования ренин-ангиотензиновой системы и снижения активности симпатической нервной системы [4]. Воздействие таурина на плод и новорожденных зависит от поступления этой аминокислоты из продуктов питания через плаценту или материнское молоко [3]. Его дефицит наблюдается у крысят, рожденных самкой, которую содержат на диете с низким содержанием белка во время беременности [5]. Хотя содержание таурина в организме может вернуться к нормальному уровню в течение 5–6 нед после добавления его к питанию при истощении [6], постоянные изменения, по всей видимости, продолжают свое влияние во взрослой жизни, как показали экспериментальные исследования [7].

Авторы следующего исследования [8] оценивали возможность предотвратить или отсрочить возникновение аутоиммунного диабета с помощью таурина, который давали в начале жизни мышам, рожденным от животных, страдающих диабетом, не вызванным ожирением (Non-Obese Diabetic Mice, NOD). Беременные мыши NOD или мышата после рождения дополнительно получали таурин. На 14-й день после рождения масса островков поджелудочной железы была значительно больше у животных, получавших таурин, по сравнению с контрольными животными. Наблюдалась большая частота клеточной пролиферации в  $\beta$ -клетках, а также апоптоза клеток поджелудочной железы. В возрасте 8 нед количество островкового инсулита сократилось более чем в 2 раза, область инсулита уменьшилась на 90%. Лечение таурином позволило отсрочить среднее время начала диабета от 18 до 30 нед у самок и от 30 до 38 нед у самцов; 20% пролеченных самок не страдали сахарным диабетом (СД) даже через 1 год.

При задержке роста плода по сравнению с нормальной беременностью концентрации таурина в плазме плода ниже [9]. Предполагается, что эта аминокислота чрезвычайно важна для нормального развития и роста плода. В отличие от других аминокислот она не входит в состав белков, но при этом в значительной степени участвует в развитии центральной нервной системы (ЦНС), сетчатки, почек и эндокринной функции поджелудочной железы [10, 11]. Таурин – одна из самых распространенных свободных аминокислот в человеческом организме, внутриклеточная концентрация в плаценте достигает 10 мМ, в плазме матери – 60, а плода – 135 мМ [12].

Дифференциация трофобласта в синцитиотрофобласт нарушается при дефиците таурина, так как эти клетки обладают повышенной восприимчивостью к воспалительным цитокинам и, соответственно, повышенным уровнем апоптоза. Эти данные свидетельствуют о важной роли таурина в превращении трофобласта и доказывают, что он обладает свойством цитопротектора [13].

Рис. 1. Показатели спермограммы: влияние Дибикора.



Примечание. До лечения – серые столбцы, после лечения – синие.

## Эффекты таурина при экспериментальном СД

Целью следующего эксперимента было выяснить, имеет ли таурин терапевтический эффект на метаболизм глюкозы, липидный обмен и диабетические осложнения на крысах линии OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty, OLETF). Эта линия животных замечательна тем, что при старении крыс моделируется развитие СД типа 2 соответственно характерному для человека. Четырнадцать 50-недельных крыс OLETF с хроническим СД кормили 2% таурином. В качестве контроля были взяты животные, которым не добавляли таурин. Животные содержались на диете 12 нед. Таурин снижал уровень глюкозы в крови в течение 12 нед. Улучшенный тест на толерантность к глюкозе сохранялся в течение 6 нед после самого эксперимента. Таурин значительно снижал резистентность к инсулину. После 12 нед кормления таурином значительно снизились сывороточные уровни липидов, таких как триглицериды (ТГ), холестерин (ХС), липопротеид низкой плотности. Таурин значительно снизил уровень лептина, но не влиял на уровень адипонектина; уменьшил гипергликемию и дислипидемию по крайней мере частично, за счет повышения чувствительности к инсулину и лептину у крыс OLETF с длительным диабетом. Авторы сделали заключение, что дополнительное исследование необходимо для решения вопроса о том, имеет ли таурин такой же положительный эффект у человека с СД [14].

Интереснейший обзор, напечатанный в журнале «Amino Acids», называется «Потенциальная полезная роль таурина при диабете и его осложнениях». В России же мы можем говорить не о потенциальной роли таурина, а о действительных эффектах этого вещества в клинике СД [15].

## Таурин в клинике

В России практически уже 10 лет существует препарат Дибикор® (ПИК-ФАРМА), содержащий в качестве действующего вещества таурин. Метаанализ нескольких исследований, которые были проведены в ведущих крупных центрах РФ и оформлены в виде статей, показал, что добавление таурина (Дибикора) к лечению больных СД типа 2 значительно улучшает эффективность терапии (рис. 2) [16–20]. Связано это, по всей видимости, с тем, что при СД наблюдается дефицит таурина. Те функции, которые выполняет аминокислота таурин, не в состоянии взять на себя другие соединения. Недостаток таурина в сердце ведет к кардиопатии, в клетках крови – к нарушению иммунитета, нежелательным изменениям взаимодействия клеток крови с эндотелием и увеличению агрегационных свойств тромбоцитов, в печени – к застойным явлениям, образованию камней и нарушению всасывания жиров и витаминов, в ЦНС – к изменению нейротрансмиссии. Иначе говоря, симптомы дефицита таурина в организме носят системный характер.

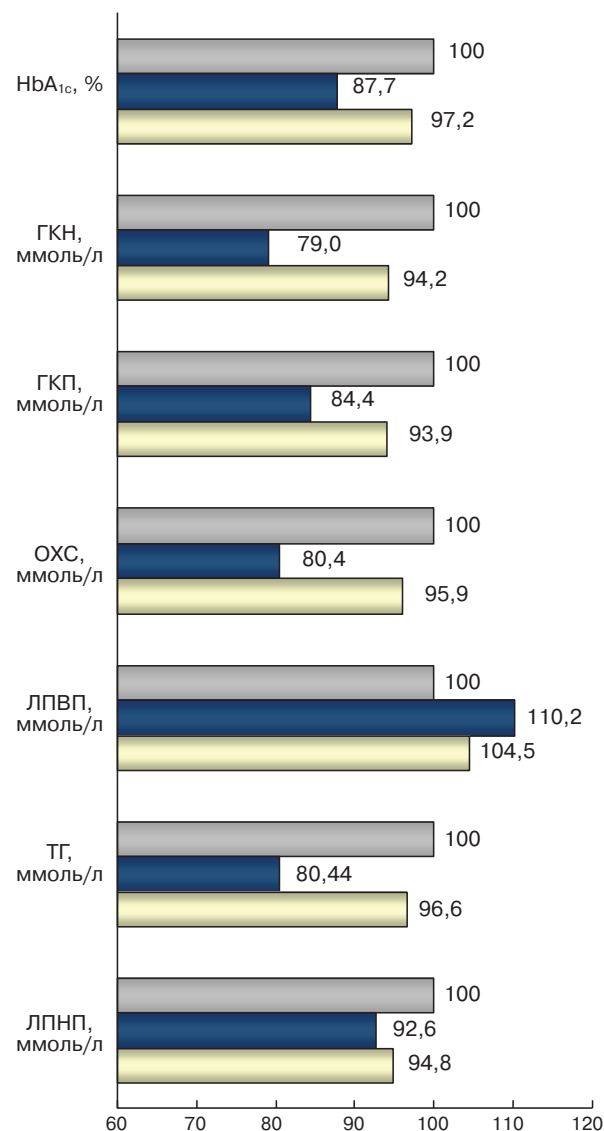
Пациенты 2 групп принимали метформин в сочетании с препаратами сульфонилмочевины. Все пациенты продолжали принимать антигипертензивную, гиполипидемическую и антиагрегантную терапию в предшествующих включению в исследование дозах во время всего периода наблюдения.

Другое объяснение эффективности таурина может быть обусловлено тем, что печень пациента с СД, который получает терапию, состоящую из 5–8 наименований, не в состоянии справиться с таким набором лекарств. Таурин является хорошим гепатопротектором, это продемонстрировано в исследованиях с животными [21] и людьми [22–24].

## Таурин – гепатопротектор

Используя технику cDNA microarray и подтверждение в реальном времени обратной транскрипционно-полимеразной реакции (RT-PCR), на гепатоцитах человека линии HepG2 показано, что при добавлении в культуру кле-

Рис. 2. Влияние Дибикора на показатели липидного и углеводного обмена.



Примечание. За 100% взяты данные параметров до исследования. Синие столбцы – традиционное лечение с добавлением препарата Дибикор®; желтые – традиционное лечение, соответствующее рекомендациям. ГКН – гликемия натощак; ГKP – гликемия постпрандиальная; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ОХС – общий ХС; n=118.

ток таурина из 349 задействованных генов 44 являлись вовлеченными в трансдукцию сигналов. Это были гены митогенактивизированной протеинкиназы (МАРК), киназы 7, р21-активизированной киназы-4 и т.д. [25]. К фиброзу печени приводит хроническое поражение, сопровождаемое увеличенным производством экстрацеллюлярных матричных компонентов. Основным источником этого процесса – звездчатые клетки печени (ЗКП). Сверхактивность ЗКП раскручивает пролиферацию и приводит к подавлению апоптоза. В работе Y.Chen и соавт. обнаружено, что таурин влиял на пролиферацию ЗКП, но не действовал на апоптоз. Эффект таурина опосредован через увеличение синтеза cAMP и подавление генной экспрессии c-jun и c-fos ( $p < 0,01$ ) [26]. Замечено, что таурин может уменьшать окислительный стресс, вызванный разными препаратами или физическими процессами, но сам таурин не является в классическом понимании антиоксидантом подобно, например, витамину Е. Взаимодействие таурина с биомембраной помогает защищать клетки при окислительном взрыве [27].

## Антидепрессант

Таурин – одна из наиболее распространенных аминокислот в ЦНС. Он обладает свойствами нейромодулятора и антиоксиданта. Возможно, по предположению авторов следующих исследований, он может влиять и на психические расстройства, такие как депрессия. В этом исследовании было показано, что применение у животных высоких доз таурина (45 ммоль/кг) в течение 4 нед с последующим стрессом (плавание) по сравнению с контрольной группой увеличивало в гиппокампе фосфорилирование и активность внеклеточной регулируемой киназы 1/2 (ERK1/2), протеинкиназы B (Akt), киназы- $\beta$ -гликогенсинтазы (GSK3 $\beta$ ) и циклического аденозинмонофосфата зависимого элементсвязывающего белка (CREB). Авторы предположили, что таурин обладает антидепрессивным эффектом и способен изменять сигнальные каскады в гиппокампе при депрессии [28]. У крыс при диабете, вызванном стрептозотоцином (СТЦ), также было показано его антидепрессантное действие [29].

Ответы пациентов в плацебо-контролируемых исследованиях неоднократно демонстрировали, что применение Дибикора оказывает благоприятный эффект на психическое здоровье пациентов с СД. Наиболее четкая статистическая динамика была зарегистрирована к окончанию периода наблюдения в группе, принимавшей дополнительно к традиционной терапии Дибикор® (уменьшение жалоб на утомляемость/усталость, сердцебиение, перебои в работе сердца, одышку, боли в сердце, сухость во рту). Анализ субъективного статуса пациентов 2 групп (плацебо/Дибикор®) в конце периода наблюдения, проведенный исходя из критерия «устранение имевшегося на момент включения в исследование симптома – положительный эффект терапии», продемонстрировал достоверные различия между группами по абсолютному большинству параметров [30].

В следующем исследовании изучали эффекты монотерапии глибенкламидом и Дибикором на пациентах, страдающих СД. Изменение самочувствия в процессе лечения манилином было статистически недостоверно. Активность через 2 нед снизилась на 2,51% ( $p < 0,05$ ), а через 4 нед – на 5,23 – ( $p < 0,005$ ). Настроение через 2 нед повысилось на 5,41% ( $p < 0,005$ ), однако через 4 нед снизилось на 16,13% от исходного ( $p < 0,00005$ ). У больных, получавших монотерапию Дибикором, самочувствие уже через 2 нед превышало исходное на 22,41% ( $p < 0,0005$ ), а через 4 нед – на 20,06% ( $p < 0,0005$ ).

Активность через 2 нед повысилась на 11,73% ( $p < 0,05$ ), а через 4 нед – на 20,45% от исходных цифр ( $p < 0,0005$ ). Настроение через 2 нед повысилось на 30,31% ( $p < 0,005$ ), а через 4 нед – на 30,36% от исходного ( $p < 0,00005$ ). Проведенный дисперсионный анализ выявил наибольшее влияние Дибикора на настроение и активность пациентов. Курсовая терапия манилином приводит к снижению активности пациентов и ухудшению их настроения, а таурином – к улучшению психофизиологического статуса пациентов за счет улучшения их самочувствия, настроения и увеличения активности [31].

## Детоксикационный эффект

В последнее время новые данные научной литературы сообщают об эффективности таурина в качестве защитного средства против некоторых экологических токсинов и медикаментозного повреждения органов. Мы можем говорить о гепато-, нефро-, нейро-, кардио- и тестикулярной токсичности. На соответствующих моделях животных этот факт был продемонстрирован. Кроме того, таурин является эффективным в борьбе с диабетом и его осложнениями, в том числе кардиомиопатиями, нефропатиями, нейропатиями, ретинопатиями и атеросклерозом. Эти положительные эффекты, вероятно, связаны с несколькими механизмами действия таурина на

внутриклеточные процессы. В обзоре J.Das, A.Roy, P.Sil [32] обобщены механизмы его детоксикационного действия и профилактической роли в отношении токсинов и медикаментозной патофизиологии органов и диабета.

Влияние монотерапии манинила, таурина и их совместного применения на функцию почек изучали в следующей работе [33].

В 1-й группе больных, получавших манинил по окончании 4 нед терапии, уровень креатинина крови увеличился по сравнению с исходным на 11,3% ( $p < 0,0001$ ), также наблюдалось увеличение альбумина в моче на 53,04% ( $p < 0,05$ ). У больных, получавших таурин, наблюдалось снижение уровня креатинина на 7,9% ( $p < 0,01$ ) и альбумина мочи – на 44,5% ( $p < 0,05$ ). В механизме снижения эндогенного креатинина возможно прямое репротекторное действие таурина (Дибикора), на которое указывают K.Winiarska и соавт. В группе больных, получавших сочетанную терапию манинилом и таурином, по окончании лечения уровень креатинина снизился на 17,3% ( $p < 0,001$ ), а альбумина мочи – на 78% ( $p < 0,01$ ) от исходных цифр.

### Эффекты таурина на осложнения СД и их молекулярные механизмы

Как было отмечено, плазменный и тканевой уровень таурина может меняться при разных патофизиологических состояниях. Концентрация таурина в плазме крови и тромбоцитах у больных СД типа 2 снижена почти в 1,5 раза по сравнению со здоровыми людьми [34]. Гипергликемия ускоряет неферментативное гликозилирование белков и приводит к накоплению конечных продуктов гликозилирования. Этому процессу препятствует таурин за счет высокой реактивности по отношению к альдегидам [35] по сравнению с другими аминокислотами.

Образование нейтрофилами при участии гипохлорной кислоты (HClO) миелопероксидазы – процесс, необходимый для борьбы с микроорганизмами. Будучи сильным оксидантом, HClO также окисляет ЛПНП, повреждает белые клетки крови и эндотелий [36].

В эксперименте на крысах с моделью СД типа 2 выявлена высокая миелопероксидазная активность. Таурин, захватывая хлор от гипохлорной кислоты, становится также оксидантом, но менее агрессивным. Кроме того, таурин-хлорамин ингибирует воспалительные сигналы через нуклеарный фактор (NF-kb) [37]. Этот механизм лежит в основе протективного действия таурина при развитии ретинопатии, нефропатии, кардиопатии. Эндотелиальная дисфункция развивается при СД и приводит к развитию макроангиопатии. Таурин подавляет экспрессию молекул адгезии сосудистого эндотелия VCAM-1 и молекул межклеточной адгезии ICAM-1, индуцируемую высокой концентрацией глюкозы в культуре эндотелиальных клеток [38].

### Нефропатия

Мы уже описали защитный эффект таурина (Дибикора) при нефропатии, вызванной манинилом. Недавно было показано, что добавление таурина в корм крыс начиная с 4-го месяца после индукции у них СД, существенно подавляло экскрецию белка с мочой, что было связано с уменьшением внеклеточного матрикса, экспрессии TGF- $\beta$  и окислительного стресса в почечных клубочках [39].

В эксперименте с диабетом, индуцированным СТП, добавление таурина уменьшало апоптоз, а также нарушение усвоения глутамата, индуцированного высоким уровнем глюкозы, в глиальных клетках сетчатки.

Повышенный же уровень глутамата на СТП-модели СД вызывает ретинопатию [40, 41].

### Нейропатия

Развитию периферической нейропатии при СД способствует накопление сорбитола в нерве (в результате повышенного содержания внутриклеточной глюкозы с участи-

ем альдоредуктазы), что ведет к уменьшению уровня таурина в клетке [42]. Таким образом, таурин как осморегулятор не может в должной мере противостоять осмотическим изменениям, вызванным сорбитолом. На модели невропатии у крыс с диабетом, вызванным СТП, таурин улучшал нарушенную функцию нервов, повышая проведение возбуждения и улучшая кровоснабжение [43, 44].

### Атеросклероз

Достаточно много свидетельств положительного действия таурина на течение атеросклероза, часто сопутствующего СД [45]. Эти два заболевания, как известно, усугубляют течение друг друга.

Активация тромбоцитов и их агрегация при атеросклерозе – основные звенья развития тромбоза. По данным E.Franconi и соавт. [34], прием таурина в дозе 1,5 г/сут в течение 90 дней больными инсулинзависимым СД подавлял агрегацию изолированных тромбоцитов, индуцированную арахидоновой кислотой.

В исследовании с Дибикором установлена линейная зависимость между концентрацией препарата и его дезагрегационным эффектом. Лечение Дибикором приводило к устранению спонтанной агрегации, статистически достоверному уменьшению вязкости крови. У всех пациентов на терапии Дибикором достигнута компенсация углеводного обмена [46].

Но если говорить о доказательной медицине, необходимо вспомнить международное эпидемиологическое исследование по протоколам, одобренным Всемирной организацией здравоохранения – WHO CARDIAC 1985–2005. В исследование вошла 61 популяция из 25 стран мира, и в каждой популяции смотрели по 100 мужчин и женщин. Было показано, что экскреция таурина с мочой (как маркера уровня потребления таурина с пищей) находится в обратной корреляционной зависимости с уровнем летальности от ишемической болезни сердца.

В статье Y.Yamori [47] приведены данные, с большой степенью достоверности показывающие, что население стран, потребляющих большое количество таурина, имеет меньшую массу тела, уровень общего ХС, артериальное давление и индекс атерогенности.

### Кардиопатия

В настоящее время научным миром принят и не вызывает сомнений тот факт, что дефицит таурина ведет к кардиопатии. Известно также, что при сердечной недостаточности его уровень в кардиомиоцитах повышается – объяснение этого явления пока не совсем ясно, но в обсуждениях принимается как защита миокарда, поскольку таурин модулирует гликолиз, в частности фосфорилирование пируватдегидрогеназы [48].

Есть данные о том, что добавление в пищу таурина после развития кардиопатии предупреждает увеличение массы сердца и улучшает диастолическую ( $-dp/dt_{max}$ ), но не систолическую функцию миокарда [49]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у больных СД и диастолической дисфункцией левого желудочка показано, что применение препарата Дибикор® на фоне приема сахароснижающих, гиполипидемических, гипотензивных препаратов улучшает показатели углеводного и липидного обмена, умеренно снижает артериальное давление и частоту сердечных сокращений, улучшает процесс реполяризации миокарда и диастолическую функцию левого желудочка. Симптомы диастолической дисфункции после курса лечения не регистрировались у 63% больных, принимающих Дибикор®, и у 10% на плацебо [18].

В заключение отметим, что накоплен огромный опыт как в эксперименте, так и в клинике о роли таурина в обмене веществ и благоприятном лечебном эффекте при нарушении углеводного обмена, инсулинорезистентности, метаболическом синдроме и СД типа 1 и 2.



## Литература

1. Бурмистрова ТА, Зыкова ТА. Возможности таурина в лечении метаболических и репродуктивных нарушений у мужчин. Сб. материалов XIX Российского Национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2012; с. 50.
2. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* 2007; 261: 412–7.
3. Aerts L, Assche Van FA. Taurine and taurine-deficiency in the perinatal period. *J Perinat Med* 2002; 30: 281–6.
4. Militante JD, Lombardini JB. Treatment of hypertension with oral taurine: experimental and clinical studies. *Amino Acids* 2002; 23: 381–93.
5. Cherif H, Reusens B, Abn MT et al. Effects of taurine on the insulin secretion of rat fetal islets from dams fed a low-protein diet. *J Endocrinol* 1998.
6. Pacioretty L, Hickman MA, Morris JG, Rogers QR. Kinetics of taurine depletion and repletion in plasma, serum, whole blood and skeletal muscle in cats. *Amino Acids* 2001; 21: 417–27.
7. Roysommuti S, Suwanich A, Lerduveerapbon W et al. Sex dependent effects of perinatal taurine exposure on the arterial pressure control in adult offspring. *Adv Exp Med Biol* 2009; 643: 135.
8. Arany EB, Romanus SP, Remacle C et al. Taurine supplement in early life altered islet morphology, decreased insulinitis and delayed the onset of diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetolog* 2004; 47: 1831–7.
9. Economides DL, Nicolaidis KH, Gabl WA et al. Plasma amino acids in appropriate- and small for gestational age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1219–27.
10. Sturman JA. Taurine in development. *J Nutr* 1988; 118: 1169–76.
11. Warskulat U, Heller-Stilb B, Oermann E et al. Phenotype of the taurine transporter knockout mouse. *Methods Enzymol* 2007; 428: 439–58.
12. Philipps AF, Holzman IR, Teng C, Battaglia FC. Tissue concentrations of free amino acids in term human placentas. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 881–7.
13. Desjorges M, Parsons L, Westwood M et al. Taurine transport in human placental trophoblast is important for regulation of cell differentiation and survival. *Cell Death Dis* 2013; 21 (4): 559.
14. Kim KS, Oh da H, Kim JY et al. Taurine ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia by reducing insulin resistance and leptin level in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty (OLETF) rats with long-term diabetes. *Exp Mol Med* 2012; 44 (11): 665–73.
15. Takashi I, Schaffer SW, Azuma J. The potential usefulness of taurine on diabetes mellitus and its complications. *Amino Acids* 2012; 42 (5): 1529–39.
16. Ворохобина НВ, Кузнецова АВ. Применение Дибикор® у больных сахарным диабетом типа 2 и метаболическим синдромом. *РМЖ*. 2010; 18 (28): 1–4.
17. Доскина ЕВ, Аметов АС. Современные возможности комплексной терапии у женщин менопаузального возраста с метаболическим синдромом. *Доктор.Ру*. 2009; 6: 50.
18. Нечаева ГИ, Ряполова ЕА, Друк ИВ. Эффективность и переносимость таурина у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и диастолической дисфункцией левого желудочка. *Лечащий врач*. 2011; 11.
19. Северина ТИ, Попкова ЕН, Трельская НЮ, Емельянов ВВ. Клиническая и метаболическая эффективность препарата Дибикор у больных сахарным диабетом типа 2. *Фарматека*. 2011; 5: 126–9.
20. Шестакова МВ, Чузунова ЛА, Шамхалова МШ. Опыт применения Дибикора при сахарном диабете типа 2. *Сахарный диабет*. 2007; 1.
21. Chen X, Sebastian BM, Tang H et al. Taurine supplementation prevents ethanol-induced decrease in serum adiponectin and reduces hepatic steatosis in rats. *Hepatology* 2009; 49 (5): 1554–62.
22. Kumpf VJ. Parenteral nutrition-associated liver disease in adult and pediatric patients. *Nutr Clin Pract* 2006; 21 (3): 279–90.
23. Сизова ОС. Клинико-экспериментальное исследование возможности фармакологической регуляции активности цитохрома P-4503A4 у больных онихомикозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.
24. Лосева НВ, Моусеенко ЕЕ. Опыт применения препарата Дибикор в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени. *Фарматека*. 2010; 13: 63–7.
25. Park SH, Lee H, Park KK et al. Taurine-responsive genes related to signal transduction as identified by cDNA microarray analyses of HepG2 cells. *J Med Food* 2006; 9 (1): 33–41.
26. Chen YX, Zhang XR, Xie WF, Li S. Effects of taurine on proliferation and apoptosis of hepatic stellate cells in vitro. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004; 3 (1): 106–9.
27. Nakamura T, Ogasawara M, Koyama I et al. The protective effect of taurine on the biomembrane against damage produced by oxygen radicals. *Biol Pharm Bull* 1993; 16 (10): 970–2.
28. Toyoda A, Ito W. Antidepressant-like effect of chronic taurine administration and its hippocampal signal transduction in rats. *Adv Exp Med Biol* 2013; 775: 29–43.
29. Caletti G, Olguins DB, Pedrollo EF et al. Antidepressant effect of taurine in diabetic rats. *Amino Acids* 2012; 43 (4): 1525–33.
30. Нечаева ГИ, Ряполова ЕА, Друк ИВ. Эффективность и переносимость таурина у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и диастолической дисфункцией левого желудочка. *Лечащий врач*. 2011; 11.
31. Наумов ВВ. Сравнительная эффективность и аспекты механизма действия таурина у пациентов с сахарным диабетом типа 2. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2004.
32. Das J, Roy A, Sil PC. Mechanism of the protective action of taurine in toxin and drug induced organ pathophysiology and diabetic complications: a review. *Food Funct* 2012; 3 (12): 1251–64.
33. Winiarska K, Szymanski K, Gorniak P et al. Hypoglycaemic, antioxidant and nephroprotective effects of taurine in alloxan diabetic rabbits. *Biochim* 2009; 91 (2): 261–70.
34. Franconi F, Bernardini F, Mattana A et al. Plasma and platelet taurine are reduced in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus: effects of taurine supplementation. *Am J Clin Nutr* 1995; 61 (5): 1115–9.
35. Ogasawara M, Nakamura T, Koyama I et al. Reactivity of taurine with aldehydes and its physiological role. *Chem Pharm Bull Tokyo* 1993; 41: 2172–5.
36. Pennathur S, Heinecke JW. Oxidative stress and endothelial dysfunction in vascular disease. *Curr Diab Rep* 2007; 7: 257–64.
37. Das J, Vasan V, Sil PC. Taurine exerts hypoglycemic effect in alloxan-induced diabetic rats, improves insulin-mediated glucose transport signaling pathway in heart and ameliorates cardiac oxidative stress and apoptosis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012; 258 (2): 296–308.
38. Ulrich-Merzenich G, Zeidler H, Vetter H, Bbonde RR. Protective effects of taurine on endothelial cells impaired by high glucose and oxidized low density lipoproteins. *Eur J Nutr* 2007; 46: 431–8.
39. Higo S, Miyata S, Jiang QY et al. Taurine administration after appearance of proteinuria retards progression of diabetic nephropathy in rats. *Kobe J Med Sci* 2008; 54: e35–45.
40. Zeng K, Xu H, Mi M et al. Effects of taurine on glial cells apoptosis and taurine transporter expression in retina under diabetic conditions. *Neurochem Res* 2010; 35: 1566–74.
41. Zeng K, Xu H, Chen K et al. Effects of taurine on glutamate uptake and degradation in Müller cells under diabetic conditions via antioxidant mechanism. *Cell Neurosci* 2010; 45: 192–9.
42. Stevens MJ, Lattimer SA, Kamijo M et al. Osmotically-induced nerve taurine depletion and the compatible osmolyte hypothesis in experimental diabetic neuropathy in the rat. *Diabetolog* 1993; 36: 608–14.
43. Li F, Obrosova IG, Abatan O et al. Taurine replacement attenuates hyperalgesia and abnormal calcium signaling in sensory neurons of STZ-D rats. *Am J Physiol Endocrin Metab* 2005; 288: e29–36.
44. Pop-Busui R, Sullivan KA, Huysen Van C et al. Depletion of taurine in experimental diabetic neuropathy: implications for nerve, 2001.
45. Murakami S, Kondo Y, Tomisawa K, Nagate T. Prevention of atherosclerotic lesion development in mice by taurine. *Drugs Exp Clin Res* 1999; 25: 227–34.
46. Рогова НВ, Бочарников АА. Зависимость выраженности дезагрегационных эффектов Дибикора от его плазменных концентраций у больных сахарным диабетом типа 2. *Волгоград: Изд-во ВолГМУ*, 2008; 1 (25): 45–8.
47. Yamori Y, Liu L, Ikeda K et al. 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. *Hypertens Res* 2001; 24: 453–7.
48. Militante JD, Lombardini JB, Schaffer SW. The role of taurine in the pathogenesis of the cardiomyopathy of insulin-dependent diabetes mellitus. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 393–402.
49. Li C, Cao L, Zeng Q et al. Taurine may prevent diabetic rats from developing cardiomyopathy also by down regulating angiotensin II type 2 receptor expression. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 105–12.

Индекс лекарственных препаратов:

Таурин: ДИБИКОР® (Пик-фарма)