

Патогенетическое обоснование включения таурина в лечение пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Профессор М.Е. Стаценко, профессор С.В. Туркина, к.м.н. И.А. Тыщенко, Е.Е. Горбачева

ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен обоснованности применения препарата таурин у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Таурин – незаменимая аминокислота, обладающая важными биологическими свойствами, участвующая в процессах: нейромодуляции; стабилизации нейрональных и синаптических мембран; распределения внеклеточных и внутриклеточных потоков ионов кальция; осморегуляции; конъюгации желчных кислот, ретиноидов и ксенобиотиков; антиоксидантной и противовоспалительной защиты [4]. Приведены данные многочисленных экспериментальных и клинических исследований о положительном влиянии таурина как на течение СД2, так и на коморбидную патологию (заболевания сердца, почек). Практически все эффекты таурина, отмеченные в экспериментальных моделях СД, получили подтверждение в клинических исследованиях, проведенных, прежде всего, в России, что связано с возможностью использования лекарственного препарата на основе таурина (Дибикор 250 и 500 мг, «ПИК-ФАРМА»). Физиологическая роль таурина, а также результаты доказательных исследований свидетельствуют о том, что эта аминокислота показана для коррекции метаболических нарушений и органопroteкции в комплексной терапии больных СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, таурин, хроническая сердечная недостаточность, липидный обмен, углеводный обмен, инсулинорезистентность.

Для цитирования: Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Горбачева Е.Е. Патогенетическое обоснование включения таурина в лечение пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // РМЖ. 2017. № 14. С. 1043–1044.

ABSTRACT

Pathogenetic justification for the inclusion of taurine in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus

Statsenko M.E., Turkina S.V., Tyshchenko I.A., Gorbacheva E.E.

Volgograd State Medical University

The review focuses on the use of taurine in patients with type 2 diabetes mellitus (DM). Taurine is an essential amino acid with important biological properties: neuromodulation; stabilization of neuronal and synaptic membranes; influence on the distribution of extra- and intracellular calcium ion fluxes; osmoregulation; participation in the conjugation of bile acids; conjugation of retinoids and xenobiotics; antioxidant and anti-inflammatory effect [4]. The article presents the data of numerous experimental and clinical studies demonstrating the positive effect of taurine both on the course of DM type 2 and on comorbid pathology (heart disease, kidney disease). Almost all the effects of taurine observed in experimental models of diabetes have been proved in clinical trials conducted primarily in Russia, which is associated with the use of the medicinal product on the basis of taurine (Dibicor 250 and 500 mg, PIK-PHARMA). The physiological role of taurine, as well as the results of the evidence-based studies, indicate that this amino acid is indicated for the correction of metabolic disturbances and organ protection in the complex therapy of type 2 diabetes.

Key words: diabetes mellitus type 2, taurine, chronic heart failure, lipid metabolism, carbohydrate metabolism, insulin resistance.

For citation: Statsenko M.E., Turkina S.V., Tyshchenko I.A., Gorbacheva E.E. Pathogenetic justification for the inclusion of taurine in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus // RMJ. 2017. № 14. P. 1043–1044.

Введение

В настоящее время препараты, влияющие на обменные процессы на клеточном уровне, не случайно назначаются врачами общей практики, эндокринологами, кардиологами, невропатологами. Это – попытка воздействовать на патогенетические механизмы нарушения функций разных органов в рамках их метаболического ремоделирования, возникающего при различных заболеваниях [1–3].

Одним из таких препаратов является аминокислота таурин, которая играет важную роль в организме.

Свойства таурина

Основными биологическими влияниями условно незаменимой аминокислоты таурин являются: нейромодуляция (агонист γ -аминомасляной кислоты и глицина); стабилизация нейрональных и синаптических мембран; распре-

деление внеклеточных и внутриклеточных потоков ионов кальция; осморегуляция; конъюгация желчных кислот, ретиноидов и ксенобиотиков; антиоксидантное и противовоспалительное действие [4]. Кроме того, таурин оказывает ингибирующее действие по отношению к ангиотензину (АТ) II [5], демонстрирует инсулиноподобный эффект, который опосредуется через взаимодействие с рецептором к инсулину при его конкурентном связывании с субъединицей рецептора инсулина с молекулярной массой 138 000 Да [6]. Предполагают, что тауринзависимое снижение уровня глюкозы в крови у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) может быть связано с протективным действием таурина на β -клетки. E. Carneiro (2009) et al. в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показали, что 30-дневная диета здоровых мышей, обогащенная таурином, сопровождается, во-первых, регу-

лирующим действием на гены, ответственные за глюкозостимулированную секрецию инсулина. В этом исследовании, в частности, установлено, что островки Лангерганса у мышей, которые получали таурин, проявляли активность: содержали большое количество инсулина; активно отвечали на глюкозостимулированную секрецию инсулина; кроме того, повышалось содержание ионов Ca^{2+} в митохондриях, экспрессия генов к инсулину, рецептору сульфамочевин-1, глюкокиназы, *Glut-2*, проконвертазе и *PDX-1*. Во-вторых, отмечена достоверно более высокая тирозинкиназная активность инсулиновых рецепторов на уровне скелетной мускулатуры как при базальной секреции, так и при инсулиностимулированном ответе [7].

К настоящему времени накоплен значительный экспериментальный и клинический опыт, свидетельствующий не только о роли таурина в регуляции уровня глюкозы, но и о его положительном влиянии на выраженность инсули-

норезистентности и других нарушений обмена. В работе С. Xiao et al. (2008) [8] в ходе клинического исследования у пациентов без диабета, но имеющих ожирение или избыточную массу тела, перорально вводимый таурин снижал выраженность инсулинорезистентности и улучшал липидиндуцированную функциональную декомпенсацию функционирующих β -клеток за счет уменьшения оксидативного стресса.

Была обнаружена эффективность таурина, поступающего с продуктами питания, в предотвращении гиперхолестеринемии и отложении жировых депо в мезентериальных артериях у крыс линии SHRSP на фоне диеты с высоким содержанием жира и холестерина (ХС). Согласно экспериментальным данным, благоприятные эффекты таурина в отношении гиперхолестеринемии и отложения жировых депо в артериях обусловлены усилением продукции желчных кислот и активацией 7 α -гидроксилазы – фермен-

Таблица 1. Суммарные положительные эффекты таурина у пациентов с ожирением, МС и СД (6, 7, 13–29)

Физиологический эффект	Механизм	Описание механизма
Гипогликемическое действие	Повышение чувствительности к инсулину	Модулируется состояние фосфорилирования IRS-1, IRS-2, Akt и JNK-1 в периферических тканях и/или путем прямого взаимодействия с рецептором инсулина
	Стимуляция секреции инсулина	Повышается уровень экспрессии генов, участвующих в стимуляции секреции инсулина, и/или путем ингибирования АТФ-чувствительных K^+ -каналов
	Антиоксидантный эффект	Защита избыточного образования митохондриального супероксида посредством взаимодействия с ключевой уридиновой частью митохондриального tRNA ^{Leu}
	Противовоспалительный эффект	Подавляется секреция связанных с диабетом цитокинов, включая фактор некроза опухоли и MCP-1
Влияние на жировую ткань	Усиление потребления кислорода	Повышается уровень экспрессии генов, связанных с энергетическими затратами в жировой ткани
Гиполипидемическое действие	Усиление распада ХС	Стимулируется уровень экспрессии генов СYP7A1 и продукции желчной кислоты в печени
	Усиление выведения ЛПНП из крови	Стимулируется связывание ЛПНП с рецептором ЛПНП и/или поглощение ЛПНП
	Ингибирование высвобождения ХС из печени	Увеличивается выделение ХС из печени, и/или подавляется активность АСТ печени
	Подавление всасывания желчных кислот в кишечнике	Модулируется скорость конъюгации желчных кислот
Гипотензивный эффект	Подавление РААС	Путем антагонизма активности ренин-ангиотензин-альдостерона посредством модуляции кальциевого гомеостаза
	Увеличение активности калликреина в крови и периферической ткани	Путем активизации уровня экспрессии гена калликреина
	Подавление симпатической иннервации почек	Снижается уровень адреналина и норадреналина
	Мочегонное и натрийуретическое действие	Подавляется активность ренин-ангиотензин-альдостерона и/или симпатическая иннервация почек
	Вазорелаксирующее действие	Путем открытия калиевых каналов

та, регулирующего процесс метаболизма ХС и синтеза желчных кислот. Активация этого фермента, в свою очередь, обусловлена усилением экспрессии гена ХС-7 α -гидроксилазы [9]. Снижению уровня ХС на фоне богатой таурином диеты соответствует усиление экспрессии этого гена. Кроме того, известно, что прием таурина эффективно повышает содержание рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в печеночной ткани, что подтверждается ускорением распада ЛПНП, меченных ¹²⁵I. Таким образом, гипохолестеринемическое действие таурина может быть обусловлено увеличением содержания рецепторов ЛПНП, ускорением превращения ХС в желчные кислоты, а также снижением активности кишечной ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы [10].

В одном из последних обзоров, посвященных метаболической роли таурина в формировании метаболического синдрома (МС), обсуждаются и другие молекулярные механизмы, опосредующие его влияние на выраженность ожирения, дислипидемию, ренин-ангиотензин-альдостероновую (РААС) и почечную калликреин-кининовую систему, ингибирование активности симпатической активности, вазодилатирующие свойства. Предотвращение развития дефицита таурина рассматривается как мера профилактики МС [11].

Клиническое применение и эффекты таурина

Отмеченные к настоящему времени физиологические эффекты таурина рассматриваются как потенциально клинически важные при его назначении больным СД. По мнению С. De la Puerta et al. (2010) [12], как минимум четыре физиологических механизма влияния таурина определяют его эффективность при СД и его осложнениях: влияние на выработку инсулина, влияние на чувствительность к нему, антиоксидантный и противовоспалительный потенциал, осморегулирующая активность. Суммарные положительные эффекты таурина у пациентов с ожирением, МС и СД представлены в таблице 1 [6,7, 13–29].

Практически все эффекты таурина, отмеченные в экспериментальных моделях СД, получили подтверждение в клинических исследованиях, проведенных, прежде всего, в России, что обуславливает использование лекарственного препарата на основе таурина (Дибикор 250 и 500 мг, «ПИК-ФАРМА»). В исследованиях принимали участие пациенты обоих полов в возрасте от 18 до 65 лет с СД 1-го и 2-го типа. Препарат таурина применяли в суточной дозе 1 г перорально (0,5 г 2 р./сут) в сочетании с другими сахароснижающими средствами (инсулином или пероральными сахароснижающими препаратами – ПССП), а также в качестве монотерапии у пациентов с впервые выявленным СД2. Длительность лечения составила от 1 до 6 мес. Таурин с высокой достоверностью снижал как тощаковую, так и постпрандиальную гипергликемию, а также уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). По данным А.С. Аметова (2007) [30], результаты пяти медицинских центров через 3 мес. лечения препаратом Дибикор показали, что уровень сахара в крови натощак снизился на 1,0 ммоль/л, через 2 ч после еды он снижался примерно на 2 ммоль/л, HbA1c – на 0,9%. У пациентов, получающих инсулин, на фоне компенсации углеводного обмена при добавлении таурина отмечалось снижение потребности в инсулине на 2–17 ЕД/сут. Продемонстрирована возможность снижения HbA1c более чем на 1%, что, безусловно, помогает снизить риск осложнений СД2 [31]. У пациентов с СД2

Дибикор®

таурин

регулятор
здоровья



н о р м а

улучшает углеводный
и липидный обмены

оптимизирует артериальное
давление

повышает эффективность
терапии НАЖБП



рег. №001698/01, ЛП 000264

Форма выпуска:

таблетки 250 и 500 мг №60

снижение гликемии и HbA1c под влиянием таурина сочеталось с уменьшением инсулинорезистентности по индексу НОМА, причем чем выше были исходные нарушения, тем отчетливее наблюдалась положительная динамика.

Интерес представляют и исследования В.И. Петрова и В.В. Наумова (2014) [32], которые показали, что **гипогликемизирующий эффект** у пациентов с СД2 отмечается в течение часа после приема препарата таурина Дибикор в дозе 1 г, нарастая к 4 и 6-му часу от момента приема, не уступая при этом гипогликемизирующему эффекту глибенкламида в дозе 1,75 мг. Эпизодов гипогликемии не зафиксировано. Терапия глибенкламидом чревата нежелательными эффектами на печень, почки и β -клетки поджелудочной железы. Таурин уменьшал токсические проявления глибенкламида (повышение в крови креатинина и микроальбуминурию), что может быть связано с эффектами таурина на АТФ-зависимые K^+ -каналы. В эксперименте показано, что таурин ингибирует мышечные АТФ-зависимые K^+ -каналы, взаимодействуя с местами связывания глибенкламида на рецепторах к сульфомочевине, или аллостерически меняет места связывания с рецептором. Во время ишемии и гипоксии скелетные и сердечные мышцы претерпевают ряд изменений, например активацию АТФ-зависимых K^+ -каналов, и теряют внутриклеточный таурин. Истощение таурина во время ишемии будет способствовать ранней активации АТФ-зависимых K^+ -каналов и падению внутриклеточного уровня АТФ [33]. Лечение таурином пациентов с СД2, наряду с благоприятным влиянием на углеводный обмен, приводило к улучшению показателей липидного обмена: достоверно снижался уровень общего ХС, триглицеридов (ТГ) и повышался показатель ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), наблюдалась тенденция к снижению ХС ЛПНП.

Так, в исследованиях Г.И. Нечаевой и соавт. (2011) [34], М.Е. Стаценко и соавт. (2014, 2015) [35, 36] показано, что добавление препарата Дибикор в комплексную терапию СД2 и хронической сердечной недостаточности (ХСН) способствует более эффективному **снижению общего ХС (ОХС)**, ТГ и более эффективному повышению ЛПВП.

Таурин представляет 50% всех свободных аминокислот в сердце. Показано (по данным экспериментального исследования), что недостаточное поступление его может сопровождаться уменьшением толщины стенки левого желудочка (ЛЖ) и его сухого веса, площади поперечного сечения миоцитов, изменять толщину задней стенки ЛЖ и геометрию желудочков. Отмечено формирование диастолической и систолической дисфункции ЛЖ. Кроме того, у таурин-дефицитных моделей активизировались процессы окислительного повреждения клеток [37]. В исследовании I. Takashi et al. (2014) [38] показано, что мышцы с дефицитом таурина (TauTKO) демонстрируют формирование структурных дефектов и непереносимость физических нагрузок, что связано с нарушениями энергетического обмена, опосредованными дефицитом таурина. Доказано, что диабетическая кардиомиопатия, гипертрофия миокарда и миокардиодистрофия развиваются под влиянием АТ II и реализуются через увеличение экспрессии АТ₂-рецепторов к АТ на кардиомиоцитах и ускорение апоптоза. Таурин в эксперименте, уменьшая количество АТ₂-рецепторов, предотвращает апоптоз кардиомиоцитов и развитие гипертрофии и миокардиодистрофии в сердце [39]. Предполагаемое на основании экспериментальных исследований позитивное влияние таурина на деятельность

сердца (модуляция активности транспортеров кальция и чувствительности кардиомиоцитов к кальцию; участие в клеточной осморегуляции, непрямая регуляция внутриклеточных окислительных процессов – механизм неизвестен; стабилизация клеточных мембран – прямое взаимодействие с фосфолипидами; модуляция активности протеинкиназ и фосфатаз кардиомиоцитов) [40] получило подтверждение при оценке его клинических эффектов у пациентов с ХСН и СД.

Применение таурина на фоне приема сахароснижающих, гиполипидемических, гипотензивных препаратов, соблюдение рекомендаций по правильному образу жизни (диета, физическая активность) у пациентов с СД2 способствовали **улучшению процесса реполяризации миокарда и диастолической функции ЛЖ**, уменьшению числа пациентов с диастолической дисфункцией, достоверному улучшению качества жизни больных при хорошей переносимости препарата [34]. Кроме того, по данным исследований, проведенных М.Е. Стаценко и соавт. (2014) [35], включение таурина в состав базисной терапии ХСН и СД2 достоверно увеличивает толерантность к физическим нагрузкам и уменьшает функциональный класс ХСН, способствует снижению уровня Nt-proBNP и значимо увеличивает фракцию выброса ЛЖ у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Кроме того, установлено **вегетонормализующее действие** таурина на синдром кардиальной симпатической дисрегуляции по данным оценки variability ритма сердца. Отмеченные вегетонормализующие эффекты могут сопровождаться антиаритмическим эффектом и возможностью достоверного снижения фатальных аритмий, которые продемонстрированы у пациентов с ХСН II–III функционального класса (NYHA), обусловленной постинфарктным кардиосклерозом [41].

Эндотелиальная дисфункция является одним из важных механизмов формирования как микро-, так и макрососудистых осложнений при СД. По данным экспериментальных исследований, включение таурина в питание положительно влияет на выраженность эндотелийзависимой релаксации сосудов при стрептозоцин-индуцированном СД у крыс [42, 43]. В основе **протективного действия** таурина при дисфункции эндотелия при СД лежит целый ряд молекулярных механизмов. Так, таурин увеличивает биодоступность оксида азота, подавляет активность молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (VCAM-1) и молекул межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1), индуцированных высоким содержанием глюкозы в культивируемых эндотелиальных клетках [43]. В условиях хронической гипергликемии в эксперименте таурин предотвращает индукцию экспрессии ICAM-1 и рецепторов LOX-1, отвечающих за включение окисленных ЛПНП в клетки аорты [42]. Клиническое изучение эндотелиотропных свойств таурина у пациентов с СД2 и ХСН, проведенное М.Е. Стаценко и соавт. (2016) [44], выявило, что на фоне приема таурина статистически значимо увеличивался уровень оксида азота в крови с одновременным снижением секреции эндотелина-1. Показано, что положительные эндотелиопротективные свойства таурина в составе комбинированной терапии достоверно влияли на уменьшение тяжести ХСН, по данным оценки уровня Nt-proBNP.

Впервые в исследовании, проведенном М.Е. Стаценко и соавт. (2013) [45], продемонстрированы **вазопротективные эффекты** таурина при его использовании в составе

комбинированной терапии пациентов с ХСН и СД2. Большинство больных ХСН и СД2, включенных в исследование, имели патологический гиперемический (43%) и спастический тип микроциркуляции (27%). Прием таурина в течение 16 нед. в дополнение к базисной терапии ХСН и СД2 статистически значимо сопровождался уменьшением числа больных со спастическим гемодинамическим типом микроциркуляции (ГТМ) на 17%, при этом возросло число пациентов с нормоциркуляторным ГТМ. При исследовании параметров жесткости магистральных артерий отмечено положительное влияние препарата на показатели скорости распространения пульсовой волны, снижение индекса артериальной жесткости и достоверное снижение

числа парадоксальных проб при проведении пробы с реактивной гиперемией. Вазопротективные свойства таурина также отмечены в работах иностранных авторов, установивших способность таурина снижать жесткость магистральных сосудов [46, 47] и улучшать эндотелиальную функцию [48].

СД2 как эквивалент сердечно-сосудистого заболевания часто сочетается с артериальной гипертензией (АГ), которая вносит весомый вклад в кардиальный прогноз жизни пациента и прогрессирование диабетической нефропатии. Выше обсуждались возможные механизмы гипотензивного действия препарата (см. табл. 1). В клинических исследованиях показано, что таурин (Дибикор)

Таблица 2. Исследования, посвященные изучению влияния таурина (Дибикор) на метаболические показатели и его органопротективных свойств у больных СД (31, 32, 34-36, 45, 49, 56, 62-71)

Авторы исследования, годы	Характеристика клинического исследования	Влияние таурина на метаболические показатели и его органопротективные свойства
М.В. Шестакова и соавт., 2007 [62]	35 пациентов с СД2, получающих ПССП Дибикор 1 г/сут 3 мес.	Достоверное снижение ГКН, НbA1c, ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, повышение ХС ЛПВП
А.С. Аметов, И.И. Кочергина, Е.П. Елизарова, 2007 [63]	119 пациентов с СД 1-го и 2-го типа, получающих ПССП Дибикор 1 г/сут 1-6 мес.	Достоверное снижение ГКН, ГКП, НbA1c, ОХС, ТГ, АД, повышение ХС ЛПВП
В.И. Кудинов и соавт., 2007 [64]	45 пациентов с СД2, получающих ПССП Дибикор 1 г/сут 3 мес.	Достоверное снижение ГКН, ГКП, НbA1c, ТГ, АД
А.М. Мкртумян и соавт., 2008 [65]	45 пациентов с СД2, получающих ПССП Дибикор 1 г/сут 3 мес.	Достоверное снижение ИМТ, соотношения ОБ/ОТ, ГКН, НbA1c, ОХС, ТГ
Л.В. Недосугова и соавт., 2008 [66]	36 пациентов с СД 1-го и 2-го типа, получающих ПССП Дибикор 1 г/сут 3 мес.	Достоверное снижение ГКН, НbA1c, ОХС, ТГ
А.С. Адамчик, И.В. Крючкова, 2009 [49]	65 пациентов с ХСН и МС, СД2, получающих ПССП Дибикор 1 г/сут 3 мес.	Достоверное снижение ГКН, ГКП, индексов НОМА, Саго, АД
И.А. Бондарь и соавт., 2009 [67]	20 пациентов с СД2, получающих ПССП Дибикор 1 г/сут 14 нед.	Достоверное снижение ГКН, ГКП, НbA1c, уменьшение выраженности микроальбуминурии
И.И. Кочергина и соавт., 2010 [31]	39 пациентов с СД2, получающих ПССП (метформин) и инсулин гларгин Дибикор 1 г/сут 6 мес.	Достоверное снижение ГКН, ГКП, НbA1c, индекса НОМА
Н.В. Воробихина и соавт., 2010 [68]	40 пациентов с СД2 и МС, получающих ПССП Дибикор 1 г/сут 3 мес.	Достоверное снижение ИМТ, соотношения ОБ/ОТ, ГКН, НbA1c, ОХС, ТГ, ХС ЛПНП
Т.И. Северина и соавт., 2011 [69]	40 пациентов с СД2, получающих ПССП Дибикор 1 г/сут 3 мес.	Достоверное снижение ГКН, ГКП, НbA1c, ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, АД
Т.А. Перцева и соавт., 2011 [70]	Пациенты с СД типа 1 (n=30) и СД типа 2 (n=30), получающие инсулин и ПССП Дибикор 1 г/сут 3 мес.	Достоверное снижение ИМТ, ОТ, ГКН, НbA1c, ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, уменьшение степени выраженности МАУ
А.В. Мановицкая, 2012 [71]	32 пациента с СД2 и МС, получающие ПССП Дибикор 1 г/сут 6 мес.	Достоверное снижение ГКН, ГКП, НbA1c, уровня базального инсулина, ОХС, ТГ, повышение ХС ЛПВП
В.И. Петров, В.В. Наумов, 2014 [32]	105 пациентов с СД2, получающих ПССП Дибикор 1 г/сут 4 нед.	Достоверное снижение ГКН, ГКП, ОХС, б-ЛП, креатинина, МАУ
М.Е. Стаценко и соавт., 2013-2016 [35, 36, 45, 56]	60 пациентов с СД2 и ХСН, получающих ПССП Дибикор 1 г/сут 16 нед.	Достоверное снижение ГКН, ТГ, повышение ХС ЛПВП, снижение АСТ, аланинаминотрансферазы, γ -глутамил-транспептидазы, щелочной фосфатазы, снижение уровня креатинина и числа пациентов с гиперкреатинемией, снижение альбуминурии и числа больных с МАУ >100 мг/сут, СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , увеличение фракции выброса, снижение выраженности диастолической дисфункции, процента больных с SDNN <50 мс, гиперсимпатикотонией; уменьшилось число больных со спастическим ГТМ на 17%, при этом возросло число пациентов с нормоциркуляторным ГТМ
Г.И. Нечаева и соавт., 2015 [34]	80 пациентов с СД2 и ХСН, получающих ПССП Дибикор 1 г/сут 16 нед.	Достоверное снижение ИМТ, соотношения ОБ/ОТ, ГКН, ГКП, НbA1c, ОХС, ТГ, выраженность диастолической дисфункции

Примечание. ГКН – глюкоза крови натощак, ИМТ – индекс массы тела, ОБ – объем бедер, ОТ – объем талии, ГКП – глюкоза крови постпрандиальная, МАУ – микроальбуминурия, б-ЛП – б-липопротеиды.

повышает эффективность гипотензивной терапии у больных СД2. В исследовании, проведенном А.С. Адамчик и И.В. Крючковой (2009) [49], показано, что использование препарата Дибикор способствует более эффективному снижению как систолического, так и диастолического артериального давления (АД) у пациентов, получающих регулярную гипотензивную терапию эналаприлом и индапамидом. Авторы исследования отмечают достоверно положительно изменившиеся показатели суточного мониторирования АД, что может быть связано с тем, что таурин нормализует повышенный тонус симпатической нервной системы, являющийся одним из ведущих патогенетических звеньев стабилизации АД на фоне инсулинорезистентности. Кроме того, можно предположить, что, уменьшая количество рецепторов к АТ II на мембранах эндотелиоцитов, таурин оказывает гипотензивный эффект, сходный с таковым у антагонистов рецепторов АТ II [39]. Продемонстрированы и вазорелаксирующие возможности таурина без участия АТ II [46].

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о **нефропротективном потенциале** таурина: он уменьшал выраженность альбуминурии и тубулоинтерстициального фиброза, что ассоциируется с подавлением экспансии мезангиального матрикса, TGF- β -индуцированного окислительного стресса клубочков и проксимальных почечных канальцев [50]. В экспериментальном исследовании S. Lin et al. (2010) [51] показано, что назначение высоких доз таурина в течение 10 нед. при экспериментальной диабетической нефропатии сопровождалось снижением уровня экспрессии ламинина (LNB₁) mRNA и улучшением метаболизма клубочковой базальной мембраны. Кроме того, таурин снижает нарушенный клеточный рост и гипертрофию клеток почечных канальцев, индуцируемых высоким уровнем глюкозы, что связано с подавлением активации таких сигнальных путей, как митогенактивируемый протеинкиназный каскад и STAT3 (преобразователь сигнала и активатор транскрипции-3) [52]; уменьшает клеточную гипертрофию и фиброз, индуцируемые конечными продуктами гликозилирования в клетках канальцевого эпителия почек [53]; подавляет индукцию генов, ассоциированных с фиброзом, в клетках канальцевого эпителия почек [54].

Несмотря на то что до настоящего времени не подтверждено, что таурин взаимодействует с АТ II в почках, в сравнительном исследовании ренопротективного действия таурина с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента Cruz et al. (2000) продемонстрировали, что как ингибиторы РААС, так и таурин уменьшает зависимое от возраста увеличение белков внеклеточного матрикса, таких как коллаген I, IV и трансформирующий ростовой фактор β (TGF- β) у крыс Fischer 344. Более того, они установили, что таурин ингибирует TGF- β 1-стимулированный синтез белков ЕСМ в культивируемых клетках мезангиума человека, указывая на то, что данная аминокислота может служить альтернативой ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента в профилактике фиброза почек у пожилых людей.

В другом исследовании M. Mozaffari et al. (2003 г.) [55] сравнили длительное лечение таурином, эналаприлом и комбинацией таурина и эналаприла при почечной дисфункции в модели АГ. Все три режима терапии уменьшали экскрецию белка с мочой и улучшали почечную экскреторную функцию. Примечательно, что комбинация таури-

на и эналаприла оказывала наибольшее положительное влияние на скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

Убедительно продемонстрирована возможность дополнительной нефропротекции таурином у пациентов с диабетической нефропатией при использовании в составе комбинированной терапии в клинических исследованиях. Так, в исследовании М.Е. Стаценко и соавт. [56] при анализе показателей, характеризующих функциональное состояние почек у пациентов с СД2 и ХСН в ходе 16-недельного приема таурина в дозе 1 г/сут в составе комбинированной базисной терапии этих больных, обращало на себя внимание достоверное уменьшение средних значений креатинина крови, а также значимое снижение числа больных с повышенным содержанием креатинина в крови. Терапия таурином в течение 16 нед. ассоциировалась с улучшением клубочковой функции почек: процент больных с исходно сниженной СКФ (менее 60 мл/мин/1,73 м²) в данной группе уменьшился на 11,2%, тогда как в группе контроля этот показатель увеличился на 4,9%. Назначение таурина сопровождалось выраженным антипротеинурическим эффектом: снижение альбуминурии составило 6,9% против 36,1% в 1-й и 2-й группах соответственно ($p < 0,05$). Различия между группами статистически значимо. Выявленные нефропротективные свойства таурина, вероятно, объясняются его способностью улучшать функцию эндотелия, вазоконстрикторными и вазодилаторными, антигипертензивными эффектами и возможностью их автономного контроля [47, 57]. В механизме снижения эндогенного креатинина вероятно прямое ренопротективное действие таурина [58].

Интерес представляют экспериментальные данные, свидетельствующие о **гепатопротективных свойствах** таурина в лечении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Результаты экспериментального исследования С. Gentile et al. (2011) [59] свидетельствуют о способности таурина снижать выраженность стресса эндоплазматического ретикулума, окислительного стресса, подавлять активность каспазы-3 и апоптоз гепатоцитов, а также хроническое системное воспаление в гепатоцитах. Кроме того, таурин подавлял аккумуляцию ТГ в гепатоцитах, что позволяет рассматривать его как перспективный препарат для профилактики и лечения НАЖБП. На модели неалкогольного стеатогепатита у крыс было показано, что при диете, обогащенной жирами, таурин существенно уменьшает массу печени, активность трансаминаз в сыворотке, уровень ТГ и глюкозы, окислительный стресс, количество экспрессируемой mRNA, фактора некроза опухоли α , TGF- β и проколлагена-1; значительно увеличивает экспрессию адипонектина по сравнению с таковой в опытной группе.

Проведен ряд клинических исследований, демонстрирующих клиническую эффективность Дибикора при лечении НАЖБП у пациентов с СД2. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом сравнительном исследовании пациентов с СД2 и НАЖБП О.Н. Овсянникова и Л.А. Звенигородская (2012 г.) [60] показали, что в группе комбинированной терапии с включением таурина (препарат назначался в дозе 0,5 г 2 р./сут за 20 мин до еды в течение 3 мес.) отмечался достоверно более выраженный гиполипидемический эффект (снижение уровня ОХС), чем у больных, получавших плацебо. Терапия способствовала снижению уровня ферментов цитолиза, маркеров воспаления и атерогенных фракций липидов у больных с НАЖБП.

По данным М.Е. Стаценко и соавт. (2014 г.), 4-месячная терапия препаратом Дибикор в составе комбинированной

терапии у пациентов с СД2 и ишемической болезнью сердца позволила не только дополнительно снизить уровень атерогенных липидов, но и способствовала **снижению уровней ферментов цитолиза** на фоне приема статинов. Через 16 нед. приема таурина в составе комбинированной терапии СД2 и ХСН отмечено не только достоверное снижение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы, но и исчезновение у пациентов гиперферментемии, тогда как в группе контроля в 10% случаев сохранился повышенный уровень активности АСТ, статистически значимо уменьшился процент больных с гиперферментемией γ -глутамил-транспептидазы. В исследовании Н.В. Лосевой и Е.Е. Моисеенко [61] таурин также продемонстрировал гепатопротективное и дополнительное липидоснижающее действие у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, ассоциированным с ожирением и СД, в виде положительного влияния на динамику маркеров повреждения у пациентов, принимающих статины.

Заключение

Таким образом, физиологическая роль таурина, а также результаты доказательных исследований свидетельствуют о том, что эта аминокислота показана для коррекции метаболических нарушений и органопротекции в комплексной терапии больных СД2. Суммарные данные об органопротективных свойствах таурина при его использовании у пациентов с СД представлены в таблице 2 [31, 32, 34–36, 45, 49, 56, 62–71].

Статья впервые опубликована в Consilium Medicum. 2017. Т. 19. № 4. С. 36–42.

Литература

1. Wang J., Guo T. Metabolic remodeling in chronic heart failure // J Zhejiang Univ Sci B. 2013. Vol. 14(8). P. 688–695.
2. Connor T., Martin S.D., Howlet K.F., McGee S.L. Metabolic remodelling in obesity and type 2 diabetes: pathological or protective mechanisms in response to nutrient excess? // Clin Exp Pharmacol Physiol. 2015. Vol. 42(1). P. 109–115.
3. Hollinshead Kate E.R., Tennant D.A. Mitochondrial metabolic remodeling in response to genetic and environmental perturbations // WIREs Syst Biol Med. 2016. Vol. 8. P. 272–285.
4. Lambert I.H., Kristensen D.M., Holm J.B., Mortensen O.H. Physiological role of taurine – from organism to organelle // Acta Physiol. 2015. Vol. 213. P. 191–212.
5. Xu Y.-J., Arneja A.S., Tappia P.S., Dhalla N.S. The potential health benefits of taurine in cardiovascular disease // Exp Clin Cardiol. 2008. Vol. 13(2). P. 57–65.
6. Maturio J., Kulakowski E.C. Taurine binding to the purified insulin receptor // Biochem Pharmacol. 1988. Vol. 37(19). P. 3755–3760.
7. Carneiro E.M., Latorraca M.Q., Araujo E. et al. Taurine supplementation modulates glucose homeostasis and islet function // J Nutr Biochem. 2009. Vol. 20(7). P. 503–511.
8. Xiao C., Giacca A., Lewis G.F. Oral taurine but not N-acetylcysteine ameliorates NEFA-induced impairment in insulin sensitivity and beta cell function in obese and overweight, nondiabetic men // Diabetologia. 2008. Vol. 51(1). P. 139–146.
9. Yokogoshi H., Mochizuki H., Nanami K. et al. Dietary taurine enhances cholesterol degradation and reduces serum and liver cholesterol concentrations in rats fed a high-cholesterol diet // J Nutr. 1999. Vol. 129. P. 1705–1712.
10. Murakami S., Yamagishi I., Asami Y. et al. Hypolipidemic effect of taurine in stroke-prone spontaneously hypertensive rats // Pharmacology. 1996. Vol. 52. P. 303–313.
11. Wen Chen Junxia Guo, Yanzen Zhangang, Jing Zhang. The beneficial effects of taurine in preventing metabolic syndrome // Food Funct. 2016. Vol. 7. P. 1849–1863.
12. De la Puerta C., Arrieta F.J., Balsa J.A. et al. Taurine and glucose metabolism: a review // Nutr Hosp. 2010. Vol. 25(6). P. 910–919.
13. Imae M., Asano T., Murakami S. Potential role of taurine in the prevention of diabetes and metabolic syndrome // Amino Acids. 2014. Vol. 46(1). P. 81–88.
14. Wu N., Lu Y., He B. et al. Taurine prevents free fatty acid-induced hepatic insulin resistance in association with inhibiting JNK1 activation and improving insulin signaling in vivo // Diabetes Res Clin Pract. 2010. Vol. 90. P. 288–296.
15. Park E.J., Bae J.H., Kim S.Y. et al. Inhibition of ATP-sensitive K⁺ channels by taurine through a benzamido-binding site on sulfonylurea receptor 1 // Biochem Pharmacol. 2004. Vol. 67. P. 1089–1096.
16. Jong C.J., Azuma J., Schaffer S. Mechanism underlying the antioxidant activity of taurine: prevention of mitochondrial oxidant production // Amino Acids. 2012. Vol. 42. P. 2223–2232.

17. Liu Y., Quinn M.R. Chemokine production by rat alveolar macrophages is inhibited by taurine chloramine // Immunol Lett. 2002. Vol. 80. P. 27–32.
18. Tsuboyama-Kasaoka N., Shozawa C., Sano K. et al. Taurine (2-aminoethanesulfonic acid) deficiency creates a vicious circle promoting obesity // Endocrinology. 2006. Vol. 147. P. 3276–3284.
19. Yokogoshi H., Mochizuki H., Nanami K. et al. Dietary taurine enhances cholesterol degradation and reduces serum and liver cholesterol concentrations in rats fed a high-cholesterol diet // J Nutr. 1999. Vol. 129. P. 1705–1712.
20. Murakami S., Kondo Y., Toda Y. et al. Effect of taurine on cholesterol metabolism in hamsters: up-regulation of low density lipoprotein (LDL) receptor by taurine // Life Sci. 2002. Vol. 70. P. 2355–2366.
21. Yamamoto K., Yoshitama A., Sakono M. et al. Dietary taurine decreases hepatic secretion of cholesterol ester in rats fed a high-cholesterol diet // Pharmacology. 2000. Vol. 60. P. 27–33.
22. Yanagita T., Han S.Y., Hu Y. et al. Taurine reduces the secretion of apolipoprotein B100 and lipids in HepG2 cells // Lipids Health Dis. 2008. Vol. 7. P. 38.
23. Nishimura N., Yamamoto T., Ota T. Taurine feeding inhibits bile acid absorption from the ileum in rats fed a high cholesterol and high fat diet // Adv Exp Med Biol. 2009. Vol. 643. P. 285–291.
24. Takahashi K., Azuma M., Taira K. et al. Effect of taurine on angiotensin II-induced hypertrophy of neonatal rat cardiac cells // J Cardiovasc Pharmacol. 1997. Vol. 30. P. 725–730.
25. Azuma M., Takahashi K., Fukuda T. et al. Taurine attenuates hypertrophy induced by angiotensin II in cultured neonatal rat cardiac myocytes // Eur J Pharmacol. 2000. Vol. 403. P. 181–188.
26. Ideishi M., Miura S., Sakai T. et al. Taurine amplifies renal kallikrein and prevents salt-induced hypertension in Dahl rats // J Hypertens. 1994. Vol. 12. P. 653–661.
27. Mizushima S., Nara Y., Sawamura M., Yamori Y. Effects of oral taurine supplementation on lipids and sympathetic nerve tone // Adv Exp Med Biol. 1996. Vol. 403. P. 615–622.
28. Mozaffari M.S., Abdelsayed R., Patel C., Schaffer S.W. Effects of dietary salt and fat on taurine excretion in healthy and diseased rats // Adv Exp Med Biol. 2006. Vol. 583. P. 173–180.
29. Niu L.G., Zhang M.S., Liu Y. et al. Vasorelaxant effect of taurine is diminished by tetraethylammonium in rat isolated arteries // Eur J Pharmacol. 2008. Vol. 580. P. 169–174.
30. Аметов А.С., Кочергина И.И. Применение Дибикора при сахарном диабете и сердечно-сосудистой патологии // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. 2007. №2. С. 40–49 [Аметов А.С., Кочергина И.И. Применение Дибикора при сахарном диабете и сердечно-сосудистой патологии // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. 2007. №2. С. 40–49 (in Russian)].
31. Кочергина И.И., Доскина Е.В., Аметов А.С. Лантус. Дибикор в лечении сахарного диабета 2-го типа. Ремедиум. Приволжье. 2010. С. 30–31 [Kochergina I.I., Doskina E.V., Ametov A.S. Lantus. Dibikor v lechenii sakharnogo diabeta 2-go tipa. Remedium. Privolzh'e. 2010. S. 30–31 (in Russian)].
32. Петров В.И., Наумов В.В. Опыт применения таурина при лечении больных сахарным диабетом типа 2 // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2014. №1. С. 44–53 [Petrov V.I., Naumov V.V. Opyt primeneniia taurina pri lechenii bol'nykh sakharnym diabetom tipa 2 // Endokrinologiya: novosti, mneniia, obuchenie. 2014. №1. S. 44–53 (in Russian)].
33. Tricarico D., Barbieri M., Camerino D.C. Taurine blocks ATP sensitive potassium channels of rat skeletal muscle fibres interfering with the sulphonylurea receptor // Br J Pharmacol. 2000. Vol. 130. P. 827–884.
34. Нецаева Г.И., Друк И.В., Ряполова Е.А. Эффективность и переносимость таурина у пациентов с СД 2-го типа и диастолической дисфункцией левого желудочка // Лечащий врач. 2011. №11. С. 1–5 [Nechaeva G.I., Druk I.V., Riapolova E.A. Effektivnost' i perenosimost' taurina u patsientov s SD 2-go tipa i diastolicheskoi disfunktsiei levogo zheludochka // Lechashchii vrach. 2011. №11. S. 1–5. (in Russian)].
35. Стаценко М.Е., Винникова А.А., Шилина Н.Н., Ронская А.М. Возможности Дибикора в коррекции метаболических и сосудистых нарушений у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа // Фарматека. 2014. №4. С. 33–40 [Statsenko M.E., Vinnikova A.A., Shilina N.N., Ronskaia A.M. Vozmozhnosti Dibikora v korrektsii metabolicheskikh i sosudistykh narushenii u bol'nykh khronicheskoi serdечноi nedostatochnost'iu i sakharnym diabetom 2 tipa // Farmateka. 2014. №4. S. 33–40 (in Russian)].
36. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н., Винникова А.А. Дополнительные возможности таурина в комплексной терапии больных сахарным диабетом типа 2, страдающих хронической сердечной недостаточностью // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2015. №1. С. 52–56 [Statsenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N., Vinnikova A.A. Dopolnitel'nye vozmozhnosti taurina v kompleksnoi terapii bol'nykh sakharnym diabetom tipa 2, stradaushchikh khronicheskoi serdечноi nedostatochnost'iu // Endokrinologiya: novosti, mneniia, obuchenie. 2015. №1. S. 52–56 (in Russian)].
37. Pansani M.C., Azevedo P.S., Rafacho B.P.M. et al. Atrophic Cardiac Remodeling Induced by Taurine Deficiency in Wistar Rats // PLoS ONE. 2012. Vol. 7(7). P. e41439. doi:10.1371/journal.pone.0041439.
38. Ito T., Yoshikawa N., Schaffer S.W., Azuma J. Tissue Taurine Depletion Alters Metabolic Response to Exercise and Reduces Running Capacity in Mice // J Amino Acids. 2014. Vol. 2014. Article ID 964680, 10 p.
39. Li C., Cao L., Zeng Q. et al. Taurine may prevent diabetic rats from developing cardiomyopathy also by downregulating angiotensin II type2 receptor expression // Cardiovasc Drug Ther. 2005. Vol. 19(2). P. 105–112.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>