

# Возможности использования таурина в качестве средства, предупреждающего лекарственное поражение печени

Профессор **Е.В. Ших<sup>1</sup>, А.А. Махова<sup>1</sup>, В.В. Шумянцева<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

<sup>2</sup> ФГБНУ «НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича», Москва

Из миллионов известных химических веществ более 63 тыс. широкоприменяются, а около 55 тыс. соединений, в т. ч. лекарственные средства (ЛС), представляют опасность для человека и животных. Ежегодно более 1 млн человек страдают от побочных эффектов фармакотерапии и около 180 тыс. умирают от них; экономический ущерб составляет более 136 млрд долларов в год [1].

Многие ксенобиотики способны вызывать поражение печени. Так, в США у 2–5% больных, госпитализированных по поводу желтухи, впоследствии выявляется лекарственное поражение печени (ЛПП), а от 15 до 30% случаев фульминантной печеночной недостаточности и около 40% случаев острого гепатита у лиц старше 50 лет связаны с приемом ЛС [2]. Распространенность ЛПП неодинакова в разных странах и зависит от структуры употребления лекарств. В России острые медикаментозные поражения печени выявляются у 2,7% госпитализированных больных и на 1-м месте находятся противотуберкулезные препараты, затем антибактериальные, нестероидные противовоспалительные, гормональные, цитостатические, гипотензивные, антиаритмические средства [3]. На рисунке 1 представлены основные этиологические факторы токсического ЛПП.

Среди факторов риска развития лекарственной гепатотоксичности нельзя недооценивать особенности метаболизма лекарственных препаратов и изменение метаболизма лекарственных препаратов как результат взаимодействия и влияния на активность системы изоферментов P450.



Все ЛС можно разделить на 3 группы по отношению к системе цитохрома P450: субстраты, индукторы и ингибиторы этой системы. Субстратами являются препараты, метаболизирующиеся под каталитическим действием ферментов системы цитохрома P450. Ингибиторы P450 – это препараты, которые подавляют метаболизм P450-субстратов; процесс носит конкурентный и обратимый характер – как только происходит отмена ингибитора, метаболизм возвращается к нормальному. Индукторы P450 – такие препараты увеличивают количество изоферментов P450 in vivo. Этот процесс связан с активацией синтеза ферментов.

Цитохром P450 3A4 является наиболее функционально значимым среди цитохромов P450, т. к. метаболизирует 225 субстратов, из которых 191 вещество применяется в качестве ЛС. При участии P450 3A4 метаболизируется около 60% всех известных ЛС. Большинство ЛС, которые широко применяются для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, метаболизируется именно CYP3A4. Среди антидепрессантов также отмечается большое количество ингибиторов CYP3A4. В случае одновременного применения ЛС-субстрата и ЛС-ингибитора CYP3A4 метаболизм субстрата замедляется, ЛС-субстрат может накапливаться в организме, в связи с чем повышается риск развития нежелательных лекарственных реакций, в т. ч. гепатотоксических [4]. Также существует ряд ЛС, которые одновременно являются и субстратом, и ингибитором CYP3A4. При длительном применении таких ЛС их метаболизм замедляется, концентрация в плазме крови пациента нарастает и может достигать токсического уровня.

Важнейшей задачей современной медицины является повышение эффективности и безопасности лекарственной терапии. Эта задача может быть решена путем не только создания новых лекарственных веществ, но и более рационального применения уже существующих ЛС, а также поиска и активного использования индукторов и ингибиторов биотрансформации лекарственных веществ с целью изменения биотрансформации и уменьшения токсического воздействия на печень. В связи с этим активно развиваются методы анализа активности ферментов, метаболизирующих ЛС, и разрабатываются системы, моделирующие (симулирующие) такую активность [5].

## Собственные результаты изучения влияния таурина на активность CYP450 3A4

Влияние на активность изоферментов цитохрома P450 может лежать в основе механизма защитного действия от лекарственного повреждения. Одним из направлений клинической фармакологии является изучение пути снижения побочных эффектов назначаемых препаратов, активно ведется поиск биологически активных веществ, сочетанный прием которых вместе с ЛС уменьшает побочные эффекты. В связи с этим нами проведено изучение в электрохи-

мическом эксперименте влияния таурина на каталитические функции цитохрома P450 3A4 как наиболее активного участника метаболизма ЛС.

Таурин – один из важнейших метаболитов, определяющих состояние клеточного иммунитета, уровень антиоксидантной защиты, детоксикационных возможностей организма. Таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота) – наиболее распространенная свободная аминокислота в организме человека, играющая важную роль в таких биологических процессах, как конъюгация желчных кислот, поддержание гомеостаза кальция, осморегуляция и стабилизация мембран. У людей таурин образуется в гепатоцитах в результате обмена веществ из метионина и цистеина через гипотаурин. Таурин в высокой концентрации содержится в сердечной мышце, центральной нервной системе, лейкоцитах, скелетной мускулатуре. Другие клетки (например, нейтрофилы) содержат очень высокие концентрации таурина в результате захвата вещества непосредственно из крови, куда таурин поступает как из эндогенных источников, так и из пищи. Биосинтетические способности человека производить таурин ограничены у новорожденных, снижаются с возрастом и при некоторых патологических процессах (травмы, сепсис). В таких ситуациях дополнительное поступление таурина извне является важным источником этой аминокислоты.

Таурин может быть отнесен к органическим осмолитам, которые имеют уникальные биофизические и биохимические свойства. Эти вещества накапливаются в клетке без изменения ее гомеостаза, структуры и функции в отличие от электролитов и мочевины, которые могут повреждать клетку, когда накапливаются в ней в больших количествах или когда возникают выраженные колебания их концентрации.

Нами в экспериментальной работе было исследовано влияние таурина на каталитические функции цитохрома P450 3A4 как наиболее активного участника метаболизма ЛС.

Электроаналитические характеристики регистрировали с помощью цикловольтамперометрии и вольтамперометрического анализа (квадратно-волновой вольтамперометрии) по вольтамперным параметрам электродов с иммобилизованным цитохромом P450 3A4 [6].

При проведении электрохимических экспериментов были использованы трехконтактные электроды, полученные методом трафаретной печати. При модификации поверхности печатных графитовых электродов 0,1 M DDAB/Au в хлороформе с последующим включением в мембраноподобную матрицу цитохрома P450 3A4 наблюдается прямой безмедаторный перенос электронов между электродом и гемом.

В результате каталитической цитохром P450-зависимой реакции в электрохимической системе регистрируется катодный ток, соответствующий дополнительному потоку электронов к органическому субстрату (ЛС). Катодный ток (имеющий отрицательное значение в отличие от анодных процессов с положительным значением тока) является мерой электрокаталитической активности фермента.

Проведен анализ циклических и квадратно-волновых вольтамперограмм DDAB/Au/P450 3A4 электрода до и после прибавления диклофенака (100 мкМ). Каталитический ток (катодный отрицательный), регистрируемый в присутствии этого ЛС, свидетельствует о протекании электрокаталитической реакции: диклофенак проявляет субстратные свойства по отношению к цитохрому P450 3A4.

Ингибиторы цитохрома P450 не дают увеличение катодного тока, т. к. не происходит дополнительных процессов переноса электронов в системе. Итраконазол является эффективным противогрибковым препаратом,

применяемым при лечении онхиомикозов. Было исследовано влияние итраконазола на цитохром P450 3A4. При прибавлении к DDAB/Au/P450 3A4 электроду итраконазола не наблюдается увеличение катодного каталитического тока, последующее прибавление диклофенака также не приводит к регистрации электрокатализа. Это связано с проявлением ингибирующих свойств итраконазола по отношению к цитохрому P450 3A4.

Таурин является биологически активным соединением с целым спектром свойств: он принимает участие в регуляции осмоса, стабилизации клеточных мембран, детоксикации.

Электрохимическую активность цитохрома P450 3A4 также исследовали с помощью анализа отклика фермента на вещество-модулятор. При прибавлении таурина (конечная концентрация 50 мкМ) к DDAB/Au/P450 3A4 электроду наблюдается увеличение катодного тока, что обычно характерно для субстратов цитохрома P450, несмотря на то, что таурин не является субстратом цитохрома P450 3A4. Для доказательства отсутствия связывания таурина с цитохромом P450 по типу субстратов были исследованы разностные спектры поглощения цитохрома P450 в присутствии диклофенака, итраконазола и таурина. Разностный спектр связывания с диклофенаком имеет характерную форму для связывания субстратов I типа: с максимумом при 380 нм и минимумом при 416 нм итраконазол дает разностный спектр связывания II типа, характерный для соединений – ингибиторов с максимумом при 420 нм и минимумом при 390 нм. Таурин не дает характерных разностных спектров связывания ни I, ни II типа, что доказывает отсутствие субстратных свойств у таурина по отношению к цитохрому P450 3A4 [7]. Средние значения катодного каталитического тока под влиянием различных комбинаций субстратов (диклофенак), ингибиторов (итраконазол) и модуляторов (таурин) CYP450 3A4 представлены в таблице 1.

Увеличение каталитического тока при прибавлении таурина можно объяснить антиоксидантными свойствами этого соединения. В результате электрокаталитического восстановления цитохрома P450 3A4 происходит генерирование активных форм кислорода (АФК), что в соответ-

**Таблица 1. Средние значения катодного каталитического тока под влиянием различных комбинаций субстратов, ингибиторов и модуляторов CYP450 3A4**

№	Система	Значение тока (А)	Значение тока (%)	p
1.	3A4	-1,092±0,212	100	
	3A4 + итраконазол	-1,120±0,198	104,2	
2.	3A4	-0,913±0,209	100	
	3A4 + интраконазол	-0,833±0,167	91,2	
3.	3A4 + итраконазол + диклофенак	-0,827±0,234	90,6	
	3A4	-0,915±0,200	100	
	3A4 + таурин	-0,985±0,199	107,7	
4.	3A4 + таурин + итраконазол	-1,205±0,261	131,7	<0,05
	3A4 + итраконазол + таурин	-0,933±0,167	102,0	
4.	3A4	-0,838±0,109	100	
	3A4 + силибинин	-0,894±0,311	106,7	
	3A4 + силибинин + итраконазол	-0,868±0,276	103,6	

*Примечание: приведены средние значения 5 экспериментов*

ствии с механизмом каталитического действия цитохрома может приводить к частичной инактивации фермента. Антиоксидантные свойства таурина проявляются в нейтрализации АФК, что способствует стабилизации фермента и увеличению восстановительного катодного тока. Ингибирующее действие итраконазола (в концентрации 10 мкМ) в присутствии 50 мкМ таурина существенно снижается. Основной вывод, который можно сделать на основании проведенных экспериментов, – таурин снижает ингибирующее действие итраконазола на цитохром P450 3A4.

Цитохромы P450 относятся к самоинактивирующимся в процессе катализа ферментам. Процесс деструкции связан с окислительной деградацией и/или окислительной модификацией за счет АФК, генерирующихся в процессе активации кислорода, гидроксилирования субстратов и пероксидазных реакций. Такая инактивация приводит к нарушению функции оксигеназной системы, и, как следствие, к изменению скорости и путей метаболизма ЛС и ксенобиотиков, а также к нарушению обмена холестерина, стероидных гормонов и других экзогенных субстратов, что может являться одной из причин патогенеза различных заболеваний. А для ЛС, которые являются одновременно и ингибиторами, и субстратами цитохрома P450 3A4, это приводит при длительном применении к повышению концентрации в плазме крови до токсического уровня и развитию гепатотоксических эффектов. ЛС, являющиеся одновременно субстратами и ингибиторами P450 3A4, представлены в таблице 2. Практически все перечисленные препараты среди побочных эффектов имеют нарушение функции печени.

Угнетение ферментов печени могут вызывать 14-членные макролиды (эритромицин, кларитромицин), противогрибковые средства и антиретровирусные препараты из группы ингибиторов протеаз. Несмотря на то, что макролиды могут быть отнесены к числу безопасных ЛС, т. к. их гепатотоксический потенциал, проявляющийся преимущественно холестатическим гепатитом, расценивается в пределах 3,6 случая на 100 тыс. пациентов, применение в высоких дозах и/или длительный прием могут увеличить риск развития дисфункции печени.

В зависимости от способности взаимодействовать с CYP3A4 все макролиды можно разделить на 3 основные группы: 1) сильные ингибиторы этого изофермента (тролеандомицин, эритромицин и кларитромицин); 2) препараты с более слабым действием на CYP3A4 (мидекамицин, джозамицин и рокситромицин) и 3) препараты, не влияющие на активность CYP3A4 (азитромицин, спирамицин и

дири트로мицин). Препараты 1-й группы метаболизируются с участием CYP3A4 и посредством N-деметилирования образуют реактивные нитрозоалканы, связывающиеся с цитохромом P450. Образование комплекса между метаболизмом и активным центром фермента происходит путем ковалентной связи, что приводит к необратимому угнетению активности последнего. Препараты 2-й группы образуют комплексы в меньшей степени, 3-й – вообще не образуют комплексы с цитохромом. Считают, что риск гепатотоксичности в связи с образованием реактивных метаболитов и лекарственных взаимодействий наиболее высок для эритромицина и тролеандомицина (особенно при длительном применении и/или в высоких дозах) и ничтожно мал для азитромицина, спирамицина и дири트로мицина.

В целом риск гепатотоксических реакций при применении эритромицина оценивается как достаточно высокий. В ряде исследований повышение уровня трансаминаз наблюдалось у 15% пациентов, получавших эритромицин более 2 нед., гепатит – у 2%.

Данных о кларитромицине меньше, однако опубликованная информация позволяет предположить, что он обладает сходным с эритромицином профилем гепатотоксичности и, по-видимому, сопряжен с аналогичным риском развития ЛПП. В частности, в британском популяционном исследовании скорректированное отношение шансов гепатотоксичности при применении кларитромицина даже несколько превышало таковое для эритромицина (6,1 против 5,3). Аналогичные результаты получены и австрийскими экспертами при расчете частоты гепатотоксичности кларитромицина на 100 тыс. назначений. Она составила 3,8 (по сравнению с 3,6 для эритромицина). У пациентов пожилого возраста при приеме высоких доз препарата может развиваться обратимый холестатический гепатит. Описаны единичные случаи фульминантной печеночной недостаточности, в т. ч. с летальными исходами, а также летальный исход вследствие прогрессирующего холестатического поражения печени у 59-летней женщины с сахарным диабетом и хронической почечной недостаточностью, получившей короткий курс лечения кларитромицином (1 г/сут в течение 3 дней). Поскольку кларитромицин, подобно эритромицину, является ингибитором CYP3A4, риск развития гепатотоксических реакций может существенно повышаться на фоне лекарственного взаимодействия с другими ЛС, ингибирующими CYP3A4. Учитывая механизм развития гепатотоксического эффекта 14-членных макролидов, логично предположить, что применение вещества, модулирую-

**Таблица 2. ЛС, одновременно являющиеся субстратами и ингибиторами изоферментов цитохрома P450**

ЛС	Метаболизирующий изофермент цитохрома P450	Ингибируемый изофермент цитохрома P450
Дилтиазем	CYP3A4, CYP2D6	CYP1A2, CYP3A4
Зилеутон	CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4	CYP3A4
Индинавир	CYP2D6, CYP3A4	CYP3A4,
Кетоконазол	CYP3A4	CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19
Кларитромицин	CYP3A4	CYP1A2, CYP3A4
Мибефрадил	CYP3A4	CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4
Миконазол	CYP3A4	CYP3A4, CYP3A5
Нелфинавир	CYP3A4, CYP2C19	CYP3A4
Омепразол	CYP2C19, CYP3A4	CYP2C19, CYP3A4, CYP2C8
Ритонавир	CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4
Саквинавир	CYP3A4	CYP3A4
Тролеандомицин	CYP3A4	CYP3A4, CYP3A5
Флуконазол	CYP3A4	CYP2C9, CYP3A4,
Хинидин	CYP3A4	CYP2D6, CYP3A4
Циметидин	CYP3A4	CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4
Эритромицин	CYP3A4	CYP1A2, CYP3A4



щего (индуцирующего) активность CYP3A4, может профилировать данный нежелательный эффект, что требует проведения клинических исследований [8].

Антиоксиданты, снижая уровень АФК, могут проявлять защитные свойства по отношению к цитохромам P450. С другой стороны, антиоксиданты влияют на разобшение монооксигеназного цикла, разрушая пероксид водорода и блокируя пероксидазный путь модификации субстратов, что может выражаться в наработке меньших количеств продуктов монооксигеназных реакций. Антиоксиданты как присутствуют в организме, осуществляя защитные функции (например, антиоксидантные ферменты каталаза, супероксиддисмутазы, пероксидазы), так и попадают в организм извне, т. к. содержатся в пище и ЛС.

Используя электрохимическое восстановление цитохрома P450 3A4 в качестве инструмента для исследования электрокаталитической активности гемопротейна и влияния на электрохимическую цитохром P450-содержащую систему различных биологически активных веществ, можно сделать вывод: таурин, являясь антиоксидантом, положительно влияет на электрокаталитическое восстановление цитохрома P450 3A4. При этом таурин снижает ингибирующий эффект итраконазола [9].

### Механизмы гепатопротекторного действия таурина

Гепатопротекторы – разнородная группа ЛС, препятствующих разрушению клеточных мембран и стимулирующих регенерацию гепатоцитов. К гепатопротекторам относятся ЛС, обладающие способностью повышать устойчивость гепатоцитов к воздействию различных повреждающих агентов, усиливающие ее детоксицирующую (обезвреживающую) функцию посредством повышения активности ферментных систем и/или мембраностабилизирующего действия, а также способствующие восстановлению функциональной активности гепатоцитов после воздействия на них различных повреждающих факторов.

ЛС, применяемые для лечения заболеваний печени, обладают разными фармакологическими механизмами защитного действия. Гепатопротекторное действие большинства препаратов связывают с ингибированием ферментативного перекисного окисления липидов, с их способностью нейтрализовать различные свободные радикалы, оказывая при этом антиоксидантный эффект. Другие препараты являются строительным материалом липидного слоя клеток печени, оказывают мембраностабилизирующий эффект и восстанавливают структуру мембран гепатоцитов. Третьи индуцируют микросомальные ферменты печени, повышают скорость синтеза и активность этих ферментов, усиливают биотрансформацию веществ, активируют метаболические процессы, что способствует быстрому выведению из организма чужеродных токсичных соединений. Четвертые препараты обладают широким спектром биологической активности, содержат комплекс витаминов и незаменимых аминокислот, повышают устойчивость организма к воздействию неблагоприятных факторов, уменьшают токсические эффекты, в т. ч. после принятия алкоголя и др. [10].

Большой интерес для клиницистов в последнее время представляет таурин, который является естественным продуктом обмена серосодержащих аминокислот: цистеина, цистеинамина, метионина. Таурин (рис. 2) – жизненно необходимая сульфаминокислота, которая была найдена практически у всех видов животных. В растительном мире это вещество не встречается. Исключение составляют красные водоросли. Так как синтез таурина у людей ограничен, существует необходимость его дополнительного употребления.

Во 2-й половине XX в. в научной литературе было опубликовано большое количество работ, посвященных

эффектам таурина. Благоприятное лечебное действие было обнаружено при сердечно-сосудистых заболеваниях, гликозидных интоксикациях, гиперхолестеринемии, заболеваниях печени, в т. ч. лекарственных, алкоголизме [11].

Результаты экспериментальных данных показали, что реперфузионная ишемия печени обусловлена не только травмой печени, но и эндосемией, которая усугубляет Нig-индуцированные повреждения печени и дисфункцию или даже может быть причиной печеночной недостаточности. Применение таурина приводило к защите печени от ишемии и реперфузии. Эти данные свидетельствуют о потенциальной возможности использования таурина в защите печени от эндотоксина, вызванного травмой. особенно после Нig-индуцированного повреждения печени. Гепатопротекторное действие таурина, полученное в этой серии экспериментов, можно объяснить его противовоспалительным, антиокислительным и антиапоптотическим эффектами.

Проведено исследование влияния низкобелковой диеты на экспрессию генов у мышей. Оказалось, что такая диета затрагивает 2013 генов в печени и 967 генов скелетных мышц. Регуляция таурином затрагивает гены в печени, регулирующие метаболизм жирных кислот, окислительное фосфорилирование и цикл трикарбоновых кислот в скелетных мышцах. Авторы делают заключение, что уменьшение поступления белка при гестации приводит к дефициту массы при рождении, что связано со значительным изменением генной экспрессии. Эти эффекты значительно уменьшаются при добавлении в рацион таурина. Таким образом, таурин является ключевым компонентом в метаболическом фетальном программировании.

Кроме того, таурин защищает гепатоциты при различных воздействиях: при диете с высоким содержанием холестерина, отравлении эндотоксином, этанолом, четыреххлористым углеродом, циклоспорином. Таурин уменьшает пролиферацию, окислительный стресс и фиброгенез.

Назначение таурина может быть эффективным способом метаболической профилактики и коррекции нарушений функций печени при возможной передозировке парацетамола. Дополнительное введение таурина препятствует цитотоксическому действию высоких доз парацетамола, способствует выведению метаболитов парацетамола из организма, сохранению пула глутатиона, поддерживает функционирование эндогенных систем детоксикации. Одновременно таурин оптимизирует изменение внутриклеточного объема за счет регулирования уровня Ca<sup>2+</sup> в гепатоцитах, способен подавлять процессы перекисного окисления липидов, стабилизировать мембранную проницаемость и транспорт ионов. Таурин, участвуя в фосфорилировании некоторых регуляторных и мембранных белков, изменяет их конформацию, и, как следствие, структурно-функциональные свойства мембран клеток. Таким образом, мембраностабилизирующие, антиоксидантные и гепатопротекторные свойства позволяют рассматривать таурин в качестве средства для профилактики и лечения CYP2E1-ассоциированных повреждений печени, в т. ч. при передозировке парацетамола [12].

Полученные в эксперименте данные о положительном влиянии таурина на функцию печени послужили ос-

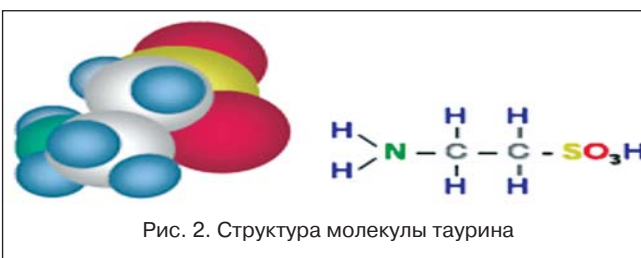


Рис. 2. Структура молекулы таурина

нованием для создания ЛС, обладающих гепатопротекторным действием. Одним из таких новых перспективных препаратов на основе таурина является отечественный препарат Дибикор. Доказано, что Дибикор обладает гепатопротекторными свойствами при дислипидемиях различного генеза; заболеваниях печени, протекающих с жировой инфильтрацией гепатоцитов; хронических интоксикациях печени, вызванных СС14, гликозидами и другими лекарствами (ЛПП). Оба эти показания взаимосвязаны, т. к. при нормализации функции гепатоцитов восстанавливаются обмен жиров и липидный профиль.

Опыт применения Дибикора у больных хроническим персистирующим гепатитом показал, что препарат в дозе 0,5 г 2 р./сут приводил к значительному улучшению печеночного кровотока и уменьшению цитолитического воспалительного синдрома [13].

Аналогичные результаты были получены сотрудниками Волгоградского медицинского университета, которые показали, что после курса терапии Дибикором длительностью 21 день в дозе 1 г/сут отмечалось значительное клиническое улучшение у больных, страдающих хроническим активным гепатитом. Предшествующая гормональная терапия (преднизолон 40 мг/сут) к клинко-лабораторному улучшению не привела: сохранялись высокая активность ферментов и снижение печеночного кровотока [14].

Данные экспериментальных исследований, результаты применения Дибикора в клинике подтверждают наличие у таурина гепатопротекторных эффектов и расширяют возможности его клинического применения.

## Заключение

Как правило, таурин используется в составе комплексной терапии, что подразумевает сочетание нескольких ЛС, часто метаболизирующихся одним и тем же изоферментом цитохрома, что приводит к повышению вероятности возникновения взаимодействия ЛС на уровне метаболизма и риска проявлений гепатотоксического действия лекарств. В таком случае природное соединение таурин, обладающее модулирующим (индуцирующим) действием на систему CYP450 3A4 и гепатопротекторным действием, может быть использовано в качестве профилактического средства для повышения безопасности комплексной фармакотерапии заболеваний.

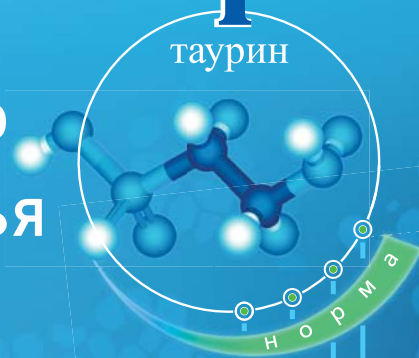
## Литература

- Holland E.G., Degruy F.V. Drug-Induced Disorders // *Am. Fam. Phys.* 1997. Vol. 56 (7). P. 1781–1791.
- Bass N.M., Ockner R.K. // *Hepatology.* 1996. Vol. 2. P. 962–1015.
- Полунина Т.Е. Диагностика и тактика ведения пациентов с лекарственными поражениями печени // *Трудный пациент.* 2013. № 2-3.
- Кукес В.Г., Фисенко В.П., Стародубцев А.К., Раменская Г.В., Сычев Д.А., Андреев Д.А., Рейхарт Д.В. *Метаболизм лекарственных препаратов / под ред. акад. РМН, проф. В.Г. Кукеса, чл.-корр. РАМН, проф. В.П. Фисенко. М.: Палей-М, 2004.*
- Veni Vidi Vici, 2008–2015 [www.vevivi.ru](http://www.vevivi.ru).
- Шумянцева В.В., Ших Е.В., Махова А.А., Булко Т.А., Кукес В.Г., Усанов С.А., Арчаков А.И. Влияние антиоксидантов на электрокаталитическую активность цитохрома P4503A4 // *Биомедицинская химия.* 2014. Т. 60. Вып. 2. С. 224–234.
- Ших Е.В., Шумянцева В.В., Махова А.А., Булко Т.А., Бернхардт Р., Кузиков А.В., Кукес В.Г., Арчаков А.И. Таурин как модулятор каталитической активности цитохрома P4503A4 // *Биохимия.* 2015. Т. 80. Вып. 3. С. 439–448.
- Ушкалова Е.А., Коровякова Э.А. Лекарственные поражения печени при применении антибактериальных средств // *Лечащий врач.* 2012. № 2. С. 84–88.
- Ших Е.В., Сизова О.С., Махова А.А. Возможности применения гепатопротекторов в комбинированной терапии онхимикозов // *Российский медицинский журнал. Фармакотерапия.* 2014. № 6. С. 1–6.
- Буверов А.О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени // *Болезни органов пищеварения.* 2001. № 2. С. 16–18.
- Miyazaki T., Bouscarel B., Ikegami T., Honda A., Matsuzaki Y. The protective effect of taurine against hepatic damage in a model of liver disease and hepatic stellate cells // *Adv Exp Med Biol.* 2009. Vol. 643. P. 293–303.
- Горещая М.В., Шейбак В.М. Гепатопароекторные свойства таурина при интоксикации парацетамолом // *Известия Национальной академии наук Белоруссии.* 2013. № 3. С. 96–101.
- Yildirim Z., Kilic N., Ozer C., Babul A., Take G., Erdogan D. Effects of taurine in cellular responses to oxidative stress in young and middle-aged rat liver // *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Apr. Vol. 1100. P. 553–561.
- Савельева И. Возможность применения Дибикора в гастроэнтерологии // *Медицинский вестник.* 2008. № 31.

Реклама

# Дибикор®

регулятор  
здоровья



- улучшает углеводный и липидный обмены
- улучшает функцию миокарда
- улучшает обменные процессы в печени
- снижает выраженность факторов риска ССЗ

Таурин включен в Национальные рекомендации  
ВНОК «Кардиоваскулярная профилактика»

12.3 Гиполипидемическая терапия у пациентов с СД



Форма выпуска:

таблетки 250 и 500 мг №60

[www.dibikor.ru](http://www.dibikor.ru)



[www.pikfarma.ru](http://www.pikfarma.ru)