

## Роль метаболической терапии в современной кардиологии

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.5.76-80>

В.В. РЕЗВАН, И.С. ВАСИЛЬЕВА

Кафедра госпитальной терапии №2 ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва

Контактная информация: Резван В.В. E-mail: [vladimir.rezvan@mail.ru](mailto:vladimir.rezvan@mail.ru)

## Role of Metabolic Therapy in Modern Cardiology

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.5.76-80>

V.V. REZVAN, E.S. VASILIEVA

The Department of hospital therapy №2 of Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Contact information: Rezvan V.V. E-mail: [vladimir.rezvan@mail.ru](mailto:vladimir.rezvan@mail.ru)

Развивающийся на ранних этапах ишемического каскада при ряде заболеваний и патологических состояний дисбаланс энергетического метаболизма негативно сказывается на функциональном состоянии и морфологии клеточных структур, приводя к апоптозу и гибели клеток. Основными факторами, повреждающими клеточные мембраны, являются свободные радикалы и активные формы кислорода, имеющие высокое сродство к липидам и фосфолипидам клеточных мембран [1–3].

Несмотря на многолетний опыт использования, схемы назначения антигипоксических и антиоксидантных препаратов остаются эмпирическими, не имеют убедительного объяснения, которое базировалось бы на данных научных исследований. С учетом этого к перспективному направлению фармакотерапии нарушений, развивающихся при описанных выше состояниях, следует отнести применение веществ, защищающих биологические мембраны от повреждения (препараты с антиоксидантной активностью), и веществ, повышающих энергетический потенциал клеток (антигипоксанты). Важнейшей проблемой современной кардиологии является разработка средств защиты миокарда за счет активации различных метаболических процессов [3–6].

Метаболическая коррекция с целью цитопroteкции при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) является наиболее аргументированным подходом с точки зрения патофизиологии. В международных рекомендациях имеются указания на доказательную базу целесообразности включения ряда метаболических цитопротекторов в программы лечения больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

В статье приводятся анализ данных литературы об эффективности метаболической терапии ССЗ с использованием таурина и результаты собственных исследований авторов.

**Патогенетическое обоснование метаболической терапии с использованием таурина.** Таурин представляет собой 2-аминоэтансульфоновую кислоту ( $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$ ), которая была открыта в 1827 г. Леопольдом Гмелиным в качестве основного элемента бычьей желчи. Таурин содержится во всех жизненно важных органах человека (мозг, сердце, печень, почки, поджелудочная железа, сетчатка глаза и др.), входит в состав материнского молока и плазмы крови [7, 8].

Вследствие важной роли таурина в физиологических процессах в организме человека дефицит этого вещества ассоциирован с развитием различных патологических процессов [7]. Показано, что длительный дефицит употребления пищевых продуктов, содержащих таурин, связан с развитием дегенерации сетчатки, задержкой роста и развития организма, с проявлениями ряда ССЗ, аномалий развития центральной нервной системы (ЦНС), ослаблением иммунитета и неспецифической резистентности организма и рядом заболеваний печени. Развитие большинства этих расстройств может эффективно предупреждаться или подвергаться регрессу при приеме таурина [8–10].

Анализ данных литературы свидетельствует о наличии целого ряда эффектов, описанных в фармакологических, физиологических и биохимических исследованиях при изучении этого вещества. Отмечено отсутствие токсичности этой аминокислоты, что позволяет считать перспективным использование данного природного соединения при разработке лекарственных средств для лечения ряда заболеваний, в том числе болезней сердца и сосудов.

К настоящему времени показано участие таурина в ряде физиологических процессов, в частности, показано его влияние на сократительную активность сердечной мышцы [8], обмен липидов в печени [10], импульсную активность нейронов разных зон головного мозга [11], иммунологическую память [12], осмотическое равновесие клеток [13].

По своей химической природе таурин также способен действовать как поглотитель свободных радикалов и антиоксидант [9]. Кроме того, тауриновые хлорамины, которые формируются в ходе химического взаимодействия таурина с высокотоксичной хлорноватистой кислотой, служат в качестве внутриклеточных сигнальных молекул, способных снижать экспрессию провоспалительных цитокинов, повышая при этом экспрессию эндогенной NO-синтазы (eNOS) [14].

Внутриклеточный таурин реализует электростатические взаимодействия с полярными группами фосфолипидов в составе клеточных мембран, что может влиять на такие свойства мембран, как проницаемость и текучесть, что в свою очередь влияет на подверженность структурных и функциональных мембраносвязанных белков различным ковалентным модификациям и модулирующим воздействиям [15, 16].

Активная тауриновая транспортная система является стереоспецифичной и подавляется в присутствии прочих β-аминокислот и некоторых других веществ, например, β-аланина, гуанидинэтансульфоната и γ-аминомасляной кислоты. Сделано предполо-

© В.В. Резван, И.С. Васильева, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 5: 76–80

жение, что этот транспортер помогает поддерживать определенную внутриклеточную концентрацию таурина. Распределение таурина может значительно различаться в зависимости от типа клеток и тканей, при этом высокие уровни данной аминокислоты выявляются в желчи, тканях кишечника, сердца и почек, в сетчатке и лейкоцитах [15, 17].

**Метаболические нарушения при инфаркте миокарда и возможность их коррекции.** К настоящему времени описан лечебный эффект этого вещества при ряде ССЗ.

Мы изучили клиническую эффективность и безопасность таурина при лечении больных постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС). В исследование были включены 95 больных с ПИКС и со стенокардией напряжения II и III функционального класса (ФК) [18]. Пациенты были распределены случайным образом на 2 группы: основную группу составили 48 пациентов (29 мужчин и 19 женщин, средний возраст  $65,8 \pm 7,2$  года), которым к стандартной терапии добавлен таурин (дибикор, «ПИКС-ФАРМА» Россия, 750 мг/сут); в группу сравнения вошли 47 пациентов (30 мужчин и 17 женщин, средний возраст  $63,6 \pm 6,9$  года), которые получали стандартную терапию и плацебо. Продолжительность лечения составила 3 мес.

Для оценки стойкости терапевтического эффекта лечения изменены показатели спустя 3 мес после окончания лечения.

Было установлено, что клиническая эффективность таурина у больных ПИКС при ежедневного приеме 750 мг в течение 3 мес подтверждается более значимыми изменениями по сравнению с плацебо показателей субъективного статуса: уменьшением выраженности утомляемости в 2 раза, снижением интенсивности жалоб на сердцебиение на 72,3%, уменьшением выраженности одышки на 30% и выраженности болей в области сердца на 50% по сравнению с исходным уровнем [18].

У больных, в курсе лечения которых был использован таурин, отмечены повышение толерантности к физической нагрузке, нормализация ритма сердца (уменьшение количества желудочковых экстрасистол на 45%, уменьшение частоты наджелудочковых нарушений ритма сердца на 57%) и статистически значимое увеличение фракции выброса по данным эхокардиографии.

У пациентов с признаками ПИКС прием таурина в течение 3 мес способствует повышению качества жизни, что проявляется значимым повышением показателей большинства шкал Сизтлского опросника.

Следует отметить, что выявленные изменения клинических и инструментальных показателей у больных ПИКС сохраняются в течение 3 мес после окончания приема таурина [18].

A. Venturini и соавт. полагают, что кардиопротекторная роль таурина связана с его способностью влиять на ток  $Ca^{2+}$ . При ишемии анаэробный метаболизм приводит к увеличению продукции лактата и снижению внутриклеточного pH. В свою очередь уменьшение pH инициирует обмен  $Na^+/H^+$ , повышая внутриклеточную концентрацию  $Na^+$ . Реперфузия, следующая за продолжительной ишемией, может привести к необратимым изменениям, вызванным накоплением  $Ca^{2+}$  за счет обмена  $Na^+/Ca^{2+}$  и образования активных форм кислорода (АФК). При этом таурин защищает миокард от повреждений за счет предотвращения избыточного накопления  $Ca^{2+}$  вследствие ингибции обмена  $Na^+/Ca^{2+}$  [19]. В постинфарктном периоде таурин помогает стабилизировать электрическую возбудимость мембран, модулируя концентрацию  $Ca^{2+}$  и одновременно снижая агрегационную способность тромбоцитов. По данным J. Das и соавт., кардиопротекторная роль таурина реализуется благодаря его антиоксидантным эффектам [20].

**Метаболические нарушения при атеросклерозе.** В настоящее время исследователи полагают, что в отношении профилактики и лечения ССЗ большое значение имеет действия препарата на липидный обмен. Так, T. Yanagita и соавт. приводят данные о его гипохолестеринемических свойствах. Показано, что таурин усиливает биотрансформацию холестерина в желчные кислоты, в свою очередь, увеличенное количество желчных кислот может усилить выведение холестерина из организма [21].

Влияние таурина на уровень холестерина в сыворотке крови ассоциировано с изменением активности 7- $\alpha$ -гидроксилазы и 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы в печени. В экспериментах установлено, что таурин тормозит секрецию одного из основных индивидуальных факторов риска атеросклероза и ИБС — аполипопротеина В, незаменимого структурного компонента липопротеинов низкой плотности и липопротеинов очень низкой плотности, необходимого для внутриклеточной сборки и секреции этих липопротеинов.

M.J. Choi и соавт. представили убедительные данные, подтверждающие антиатерогенное действие таурина на организм, которое проявляется помимо конъюгации с желчными кислотами способностью стимулировать синтез оксида азота (NO), а также улучшением регуляции соотношения липидов крови и состояния эндотелия сосудов посредством влияния на метаболизм и активность макрофагов [10].

По мнению T. Ito, J. Azuma, прием таурина предотвращает возникновение дисфункции эндотелия — начального события формирования атеросклеротического поражения за счет улучшения функции моноцитов [22]. G. Ulfich-Merzenich и соавт. указывают, что развитие дисфункции эндотелия, вызванной высоким уровнем глюкозы и окисленными липопротеидами низкой плотности, может предотвращаться при приеме таурина за счет снижения регуляции апоптоза и молекул адгезии [23].

**Метаболические нарушения при ХСН и их коррекция при использовании таурина.** Показана эффективность применения таурина у больных с ХСН. В исследовании M. Sinha и соавт. показано, что благодаря воздействию на продолжительность потенциала действия посредством модуляции внутриклеточного содержания калия, таурин проявляет инотропное действие на миокард. Авторы полагают, что эффект таурина при ХСН обусловлен следующими механизмами: усилением выведения натрия; секрецией натрий-уретического фактора и вазопрессина; повышением активности кальциевых потоков; усилением инотропной и адренергической активности за счет влияния на уровень цАМФ [24].

В исследовании И.Г. Гордеева и соавт. установлено, что применение таурина у пациентов с ХСН II ФК по классификации NYHA на фоне ПИКС приводит к достоверному уменьшению дисперсии интервала QT по сравнению с таковым у пациентов контрольной группы и оказывает положительное воздействие на динамику данного показателя у пациентов с ХСН III ФК по классификации NYHA, получавших стандартную терапию [25].

В работе М.Е. Стаценко и соавт. обследовали 60 больных мужчин и женщин в раннем постинфарктном периоде с ХСН II—III ФК по классификации NYHA и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа (СД-2). Пациенты были рандомизированы в 2 группы по 30 человек: 1-я — получавшие базисную терапию сердечной недостаточности и базисную антидиабетическую терапию, и 2-я группа — принимавшие дополнительно к базисному лечению таурин в дозе 500 мг 2 раза в сутки. Была проведена оценка влияния 16-недельной терапии таурином на ФК сердечной недостаточности, структурно-функциональные параметры сердца,

углеводный, липидный обмены, показатели вариабельности ритма сердца и микроциркуляцию, эластические свойства магистральных сосудов у больных с ХСН и сопутствующим СД-2 [26]. Авторами показано, что включение таурина в состав базисной терапии ХСН и СД-2 статистически значимо увеличивает фракцию выброса ЛЖ, снижает уровни глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>). Отмечается снижение инсулинорезистентности наряду со снижением концентраций липопротеидов низкой плотности и триглицеридов. Установлено, что выявленные изменения способствуют нормализации деятельности вегетативной нервной системы, при этом уменьшается доля больных с гиперсимпатикотонией, что способствует клинически значимому снижению жесткости стенки магистральных артерий, достоверно улучшая ее функцию эндотелия. Авторы делают заключение о целесообразности включения таурина в состав базисной терапии ХСН и СД-2 в раннем постинфарктном периоде [26].

**Метаболические нарушения при СД, их влияние на сердечно-сосудистую систему и роль таурина.** В течение последних лет в России проведен ряд исследований, в которых показано, что включение в комплексную терапию больных с СД-2 и метаболическим синдромом препарата дибикор, содержащего таурин, приводит к достоверному снижению уровней базальной гликемии, HbA<sub>1c</sub> и индекса инсулинорезистентности НОМА. У ряда больных применение дибикора позволяет снизить дозу пероральных сахароснижающих препаратов [27, 28].

В открытом сравнительном исследовании, проведенном Т.И. Севериной и соавт., оценивалась эффективность применения таурина при лечении больных СД-2 на фоне базисной терапии. Методом рандомизации сформированы контрольная группа ( $n=20$ ) и группа лечения таурином ( $n=20$ ). Пациенты обеих групп получали метформин и препараты сульфонилмочевины. Через 3 мес после начала лечения выявлены статистически значимые позитивные изменения метаболических показателей углеводного, липидного и пуринового обмена в группе, получавшей таурин. Изменения в контрольной группе были статистически незначимыми [29].

С целью изучения влияния таурина на состояние углеводного и липидного обмена, состояние сердечно-сосудистой системы, клинический статус и показатели качества жизни пациентов с СД-2, Г.И. Нечаевой и соавт. были обследованы 195 больных. В плацебо-контролируемое двойное слепое исследование были включены 80 пациентов с установленным диагнозом СД-2 с ранее диагностированным СД-2 в возрасте 45–60 лет [30].

Авторами показано, что применение дибикора на фоне приема сахароснижающих, гиполипидемических, гипотензивных препаратов и при соблюдении рекомендаций, касающихся образа жизни (диета, физическая активность), способствует значимому улучшению субъективно оцениваемого клинического статуса пациентов, снижению индекса массы тела, улучшению показателей углеводного и липидного обмена, умеренному снижению артериального давления и частоты сердечных сокращений, улучшению процессов реполяризации миокарда и нормализации диастолической функции левого желудочка с достоверным позитивным влиянием на показатели качества жизни пациентов при хорошей переносимости препарата [30, 31].

#### Сведения об авторах:

**ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва,**

*Кафедра госпитальной терапии №2 лечебного факультета*

Резван В.В. - д.м.н., проф. кафедры.

Васильева И.С. – ст. лаборант кафедры.

E-mail: vladimir.rezvan@mail.ru

В работе Y. Yamori и соавт. установлено, что прием таурина оказывает адреналинсохраняющее действие на надпочечники при стрессе, в среднем на 30% подавляет подъем уровня глюкозы в крови [32].

В работе Т.А. Зыковой и соавт. представлены результаты исследования использования таурина у женщин в группах высокого риска развития гестационного СД при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) и семейном анамнезе СД-2. Препарат таурина (дибикор в дозе 1 г) использовали у женщин с СПКЯ в связи с его известными модулирующими эффектами на углеводный и липидный метаболизм [33]. Было показано, что у большинства женщин с СПКЯ имеется инсулинорезистентность, лабораторным проявлением которой является гиперинсулинемия разной степени выраженности, а в патогенезе заболевания имеют значение нарушения секреции и действия инсулина. Результаты работы подтвердили, что таурин у женщин без избыточной массы тела снижает степень инсулинорезистентности натощак и усиливает функцию  $\beta$ -клеток за счет повышения секреции инсулина.

Авторы показали, что у женщин с избыточной массой тела улучшилась функция  $\beta$ -клеток со снижением абсолютной гиперинсулинемии на фоне повышения чувствительности к инсулину и его метаболического клиренса. Исследователи делают вывод о том, что таурин модулирует метаболические нарушения у пациенток с СПКЯ, уменьшая степень гиперинсулинемии, а его применение в течение 3 мес сопровождается улучшением функции  $\beta$ -клеток за счет коррекции I фазы секреции инсулина со снижением степени гиперинсулинемии. Перечисленные сдвиги в свою очередь обуславливают ассоциированное с ними улучшение функции яичников у пациенток с ановуляторной дисфункцией [30].

О.Н. Овсянниковой и Л.А. Звенигородской проведено двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное клиническое исследование, в котором продемонстрирована клиническая эффективность таурина у больных с неалкогольной жировой болезнью печени и СД-2 по сравнению с плацебо [34].

#### Заключение

Анализ данных литературы свидетельствует, что таурин (дибикор) обладает выраженными сосудорасширяющим, антиагрегантным, гипогликемическим, антитоксическим свойствами, регулирует активность ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем. Установлено, что препарат влияет на сосудистое русло путем воздействия на различные мишени.

Показано, что таурин может выступать в качестве антипролиферативного и антиоксидантного агента в гладких мышечных клетках сосудов. В клетках эндотелия таурин способен подавлять апоптоз и воспалительные процессы, а также снижать окислительный стресс путем повышения образования NO. Прием таурина облегчает симптомы артериальной гипертензии и обращает процессы развития ригидности артериальной стенки у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

**Information about the author:****First Moscow State Medical University named after IM Sechenov of the Health Ministry, Moscow, Russia***Department of Hospital Therapy №2 of medical faculty*

Rezvan V.V. – MD, Professor

E-mail: vladimir.rezvan@mail.ru

**ЛИТЕРАТУРА**

- Ferrari R., Merli E., Cicchitelli G. et al. BCE АВТОРЫ! Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review. *Ann NY Acad Sci* 2004;1033:79–91.
- Van Bilsen M., Smeets P.J., Gilde A.J., van der Vusse G.J. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac bum-out syndrome? *Cardiovasc Res* 2004;61(2):218–226.
- Mihin V.P. Cardiocytoprotectors — new direction of clinical cardiology. *Archives of Internal Medicine* 2011;1:21–28. Russian (Михин В.П. Кардиоцитопротекторы — новое направление клинической кардиологии. *Архив внутренней медицины* 2011;1:21–28).
- Evsheva M.E., Nikulin G.P., Rostovtseva M.V. The use of metabolic drugs at the main cardiovascular disease in patients of different ages. *Polyclinic* 2008;4:72–75. Russian (Евсеева М.Е., Никулина Г.П., Ростовцева М.В. Применение метаболических препаратов при основной сердечно-сосудистой патологии у больных различного возраста. *Поликлиника* 2008;4:72–75).
- Statsenko M.E., Turkin, S.V., Shilin N.N., Dudchenko G.P. Additional features of myocardial cytoprotection when used in the combination therapy of chronic heart failure of ischemic etiology in patients with impaired carbohydrate metabolism. *Volograd Medical Scientific Journal* 2014;3:29–34. Russian. (Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н., Дудченко Г.П. Дополнительные возможности миокардиальных цитопротекторов при их использовании в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии у больных с нарушениями углеводного обмена. *Волгоградский научно-медицинский журнал* 2014;3:29–34).
- Tyurenkov I.N., Perfilova V.N., Borodin D.D. Comparative efficacy of mildronat, mexidol and trimetazidin in chronic heart failure caused by occlusion of the descending branch of the left coronary artery. *Volograd Medical Scientific Journal* 2011;4:20–25. Russian (Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Бородин Д.Д. Сравнительная эффективность применения милдроната, мексидола и триметазидина при хронической сердечной недостаточности, вызванной окклюзией нисходящей ветви левой коронарной артерии. *Волгоградский научно-медицинский журнал* 2011;4:20–25).
- Militante J.D., Lombardini J.B. Treatment of hypertension with oral taurine: experimental and clinical studies. *Amino Acids* 2002;23:381–393.
- Li X.L., An Y., Jin Q. H., Kim M.S., Park B.R., Jin Y.Z. Changes of some amino acid concentrations in the medial vestibular nucleus of conscious rats following acute hypotension. *Neurosci Lett* 2010;477:11–14.
- Abebe W., Mozaffari S. Role of taurine in the vasculature: an overview of experimental and human studies. *Am J Cardiovasc Dis* 2011;1(3):293–311.
- Choi M.J., Kim J.H., Chang K.Y. The effect of dietary taurine supplementation on plasma and liver lipid concentrations and free amino acid concentrations in rats fed a high-cholesterol diet. *Adv Exp Med Biol* 2006;583:235–242.
- Ochoa-de la Paz L.D., Martinez-Davila I.A., Miledi R., Martinez-Torres A. Modulation of human GAB<sub>A</sub> Arho 1 receptors by taurine. *Neurosci Res* 2008;61(3):302–308.
- Bosgelmez I., Soylemezoglu T., Guvendik G. The protective and antidotal effects of taurine on hexavalent chromium-induced oxidative stress in mice liver tissue. *Biol Trace Elem Res* 2008;125(1):46–58.
- Bres V., Hurbin A., Duvoid A., Orcel H., Moos F.C., Rabic A., Hussy N. Pharmacological characterization of volume-sensitive, taurine permeable anion channels in rat supraoptic glial cells. *Br J Pharmacol* 2008;130:1976–1982.
- Sener G., Ozer Sehirli A., Ipci Y., Cetinel S., Cikler E., Gedik N., Alican I. Taurine treatment protects against chronic nicotine-induced oxidative changes. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:155–164.
- Egan B.M., Abdih H., Kelly C.J., Condron C., Bouchier-Hayes D.J. Effect of intravenous taurine on endotoxin induced acute lung injury in sheep. *Eur J Surg* 2001;167:575–580.
- McCarty M.F. Complementary vascularprotective actions of magnesium and taurine: a rationale for magnesium taurate. *Med Hypothes* 1996;46:89–100.
- Hansen S.H. The role of taurine in diabetes and the development of diabetic complications. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:330–346.
- Vasilieva I.S., Gordeev I.G. Effect of taurine on the clinical course of angina in patients with post-infarction atherosclerosis. *Physician*. 2014;7:20–25. Russian. (Васильева И.С., Гордеев И.Г. Влияние таурина на клиническое течение стенокардии напряжения у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. *Терапевт* 2014;7:20–25).
- Venturini A., Ascione R., Lin H., Polesel E., Angelini G.D., Suleiman M.S. The importance of myocardial amino acids during ischemia and reperfusion in dilated left ventricle of patients with degenerative mitral valve disease. *Mol Cell Biochem* 2009;330(1–2):63–70.
- Das J., Vasan V., Sil P. 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;258:296–308.
- Yanagita T., Han S.Y., Hu Y., Nagao K., Kitajima H., Murakami S. Taurine reduces the secretion of apolipoprotein B100 and lipids in HepG2 cells. *Lipids Health Dis* 2008;7:38.
- Ito T., Fujio Y., Schaffer S.W., Azuma J. Involvement of transcriptional factor TonEBP in the regulation of the taurine transporter in the cardiomyocyte. *Adv Expt Med Biol* 2009;643:523–532.
- Ulrich-Merzenich G., Zeitler H., Vetter H., Bionde R.R. Protective effects of taurine on endothelial cells impaired by high glucose and oxidized low density lipoproteins. *Eur J Nutr* 2007;46(8):431–438.
- Sinha M., Manna P., Sil P.C. Taurine protects the antioxidant defense system in the erythrocytes of cadmium treated mice. *BMB Reports*. 2008;41(9):657–663.
- Gordeev I.G., Pokrovskaya E.M., Luchinkina E.E. Effect of taurine on the incidence of cardiac arrhythmias, QT interval dispersion in patients with heart failure due to myocardial infarction: results of a comparative, randomized study. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012;11(1):65–70. Russian. (Гордеев И.Г., Покровская Е.М., Лучинкина Е.Е. Влияние таурина на частоту нарушений сердечного ритма, дисперсию интервала QT у пациентов с сердечной недостаточностью вследствие постинфарктного кардиосклероза: результаты сравнительного, рандомизированного исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012;11(1):65–70).

26. Statsenko M.E., Vinnikova A.A., Shilina N.N., Ronskaya A.M. Dibikor features in correction of metabolic and vascular disorders in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes. *Farmateka* 2014;5:33–40. Russian. (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;5:33–40).
27. Kryuchkova I.V., Adamczyk A.S. Correction of disorders of carbohydrate metabolism and metabolic syndrome. *Russian Cardiology Journal* 2009;2:44–48. Russian (Крючкова И.В., Адамчик А.С. Возможности коррекции нарушений углеводного обмена при метаболическом синдроме. *Российский кардиологический журнал* 2009;2:44–48).
28. Mkrtumian A.M., Podachina S.V., Petrachenko V.V. Dibikor – an effective and safe drug for treatment of diabetes. *Effective Pharmacotherapy in endocrinology* 2008;2:34–39. Russian. (Мкртумян А.М., Подачина С.В., Петраченко В.В. Дибикор – эффективное и безопасное средство для лечения сахарного диабета. *Эффективная фармакотерапия в эндокринологии* 2008;2:34–39).
29. Severina T.I., Popkova E.N., Trelskaya N.Y., Emelyanov V.V. Clinical and metabolic efficiency of Dibikor in patients with type 2 diabetes. *Farmateka* 2011;5:126–129. Russian (Северина Т.И., Попкова Е.Н., Трельская Н.Ю., Емельянов В.В. Клиническая и метаболическая эффективность препарата Дибикор у больных сахарным диабетом 2 типа. *Фарматека* 2011;5:126–129).
30. Nechayeva G.I., Ryapolova E.A., Druk I.V. Efficacy and tolerability of taurine in patients with type 2 diabetes, and left ventricular diastolic dysfunction. *Attending Physician*. 2011;11:1–5. Russian (Нечаева Г.И., Ряполова Е.А., Друк И.В. Эффективность и переносимость таурина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диастолической дисфункцией левого желудочка. *Лечащий врач* 2011;11:1–5).
31. Nechayeva G.I., Druk I.V., Ryapolova E.A. Efficacy and tolerability of taurine in patients with type 2 diabetes, and left ventricular diastolic dysfunction. *Polyclinic* 2015;1:58–62. Russian. (Нечаева Г.И., Друк И.В., Ряполова Е.А. Эффективность и переносимость таурина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диастолической дисфункцией левого желудочка. *Поликлиника* 2015;1:58–62).
32. Yamori Y., Taguchi T., Hamada A., Kunimasa K., Mori H., Mori M. Taurine in health and diseases: consistent evidence from experimental and epidemiological studies. *J Biomed Sci* 2010;17(Suppl. 1):6.
33. Zykova T.A., Strelkova A.V., Zykov I.N., Uledeva L.V. Changes in metabolism and the state of reproductive function using Dibikor in women with polycystic ovary syndrome. *Farmateka* 2010;3:79–80. Russian (Зыкова Т.А., Стрелкова А.В., Зыков И.Н., Уледева Л.В. Изменения метаболизма и состояние репродуктивной функции при использовании Дибикора у женщин с синдромом поликистозных яичников. *Фарматека* 2010;3:79–80).
34. Ovsyannikova O.N., Zvenigorodskaya L.A. Usefulness of taurine in treating nonalcoholic fatty liver disease. *Effective pharmacotherapy. Gastroenterology* 2012;2:4–9. Russian (Овсянникова О.Н., Звенигородская Л.А. Целесообразность применения таурина в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология* 2012;2:4–9).

Поступила 01.02.16 (Received 01.02.16)