

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-198-2-148-158>

Современный взгляд на роль таурина в терапии метаболических нарушений

Петрова М. М., Шимохина Н. Ю.

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава РФ г. Красноярск, улица Партизана Железняка, дом 1, 660022, Россия

Для цитирования: Петрова М. М., Шимохина Н. Ю. Современный взгляд на роль таурина в терапии метаболических нарушений. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;198(2): 148–158. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-148-158

✉ Для переписки:

**Петрова
Марина Михайловна**
stk99@yandex.ru

Петрова Марина Михайловна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО

Шимохина Наталья Юрьевна, д.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО

Резюме

Метаболический синдром (МС) — это понятие, объединяющее группу взаимосвязанных метаболических нарушений, которые включают абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию и атерогенную дислипидемию. Наличие МС ассоциировано с повышенным риском развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений. В патогенезе МС ведущую роль играет провоспалительное состояние, характеризующееся повышенной активностью воспалительных цитокинов, и приводящее, в конечном итоге, к тяжелым сердечно-сосудистым осложнениям. Из-за экспоненциального роста ожирения во всем мире МС в последнее время приобретает все большее значение. В представленной статье рассмотрены эпидемиология и патогенез метаболического синдрома, роль воспаления в развитии метаболических нарушений, а также особое внимание уделено медикаментозной терапии с применением таурина.

Таурин — это серосодержащая аминокислота, не принимающая участие в синтезе белка, которая присутствует в большинстве тканей животных. Обладая уникальными качествами, таурин влияет на многие клеточные функции, включая антиоксидантную, а также осморегуляцию, транспорт ионов и конъюгацию желчных кислот. Таурин оказывает противовоспалительное действие при сахарном диабете, а за счет подавления ренин-ангиотензиновой системы положительно влияет на сердечно-сосудистую систему.

Дибикор® — отечественный лекарственный препарат на основе таурина, уровень которого снижается при ожирении, сахарном диабете, хронических заболеваниях печени. Дибикор® восполняет дефицит таурина и, тем самым, способствует снижению риска развития этих заболеваний.

Ключевые слова: метаболический синдром, воспаление, таурин, медикаментозная терапия, обзор

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-198-2-148-158>

Contemporary view of the role of taurine in the therapy of metabolic disorders

M. M. Petrova, N. Yu. Shimokhina

Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Partizan Zheleznyak street, 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

For citation: M. M. Petrova, N. Yu. Shimokhina Contemporary view of the role of taurine in the therapy of metabolic disorders. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;198(2): 148–158. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-148-158

Marina M. Petrova, doctor of medical sciences, professor, head of the Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine with a postgraduate course; ORCID: 0000-0002-8493-0058; Scopus Author ID: 23987271200

✉ Corresponding author:

Marina M. Petrova
stk99@yandex.ru

Natalya Y. Shimokhina, doctor of medical sciences, Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine with a postgraduate course; ORCID: 0000-0002-0091-5265; Scopus Author ID: 54885957300

Summary

Metabolic syndrome (MS) is a term that unites a group of interrelated metabolic disorders that include abdominal obesity, insulin resistance, arterial hypertension, and atherogenic dyslipidemia. The presence of MS is associated with an increased risk of developing type 2 diabetes mellitus and cardiovascular complications. In the pathogenesis of MS, the leading role is played by the pro-inflammatory state, characterized by increased activity of inflammatory cytokines, and ultimately leading to severe cardiovascular complications. Due to the exponential rise in obesity around the world, MS has recently become increasingly important. In the presented article, the epidemiology and pathogenesis of metabolic syndrome, the role of inflammation in the development of metabolic disorders are considered, and special attention is paid to drug therapy with the use of taurine.

Taurine is a sulfur-containing amino acid that is not involved in protein synthesis and is found in most animal tissues. With its unique properties, taurine affects many cellular functions, including antioxidant, as well as osmoregulation, ion transport and conjugation of bile acids. Taurine has an anti-inflammatory effect in diabetes mellitus, and by suppressing the renin-angiotensin system, it has a positive effect on the cardiovascular system.

Dibikor® is a domestic drug based on taurine, the level of which decreases in obesity, diabetes mellitus, and non-alcoholic fatty liver disease. Dibikor® replenishes taurine deficiency and, thereby, helps to reduce the risk of developing these diseases.

Keywords: metabolic syndrome, inflammation, taurine, drug therapy, review

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

В России примерно у 55% населения выявляется абдоминальное ожирение (44% мужчин и 61,8% женщин) [1,2], 30% имеют высокий уровень холестерина, а пограничный уровень холестерина – у 32% населения [3], у 19% диагностируют предиабет [4], около 27% страдают неалкогольной жировой болезнью печени [5]. Выше перечисленные состояния являются основными составляющими метаболического синдрома (МС), а по статистическим данным его распространенность среди населения Российской Федерации варьирует от 20 до 35% [6].

Метаболический синдром, иначе называемый «смертельным квартетом» – это совокупность клинических состояний, включающих абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность или сахарный диабет (СД) 2 типа, повышение артериального давления и атерогенную дислипидемию [6].

Патогенетические механизмы МС сложны и еще до конца не изучены, все еще обсуждается вопрос о том, представляют ли компоненты метаболического синдрома отдельные патологии или являются

проявлением общего патогенетического механизма. Основную роль играют генетическая предрасположенность и такие факторы окружающей среды и образа жизни, как избыточное потребление калорий и недостаток физической активности. Было продемонстрировано, что висцеральное ожирение является основным триггером для большинства патогенетических механизмов развития МС [7]. Кроме того, инициирующую позицию в развитии сердечно-сосудистых осложнений МС занимают резистентность к инсулину, нейрогормональная активация и хроническое воспаление (рис. 1).

Считается, что ключевую роль в патогенезе МС играет опосредованное инсулинорезистентностью увеличение циркулирующих свободных жирных кислот (СЖК). Инсулин ингибирует липолиз и глюконеогенез в гепатоцитах, а также увеличивает захват глюкозы в мышцах и печени. В жировой ткани резистентность к инсулину нарушает инсулиноопосредованное ингибирование липолиза, что приводит к увеличению циркулирующих СЖК,

Рисунок 1.
Патогенез метаболического синдрома.

Figure 1.
Pathogenesis of metabolic syndrome.



которые дополнительно ингибируют антилипидный эффект инсулина [8,9]. СЖК ингибируют активацию протеинкиназы в скелетных мышцах, что приводит к снижению поглощения глюкозы, вместе с тем, усиливая активацию протеинкиназы в печени, они способствуют глюконеогенезу в гепатоцитах и липогенезу. В конце концов, секреция инсулина снижается. Кроме того, СЖК также обладают липотоксичностью для бета-клеток поджелудочной железы, вызывая снижение секреции инсулина [10].

К развитию повышенного артериального давления приводит вызванное СЖК сужение сосудов, а резистентность к инсулину способствует потере его сосудорасширяющего эффекта [11]. Дополнительные механизмы включают повышенную симпатическую активацию и реабсорбцию натрия в почках. Резистентность к инсулину также вызывает увеличение вязкости крови, индукцию протромботического состояния и высвобождение провоспалительных цитокинов из жировой ткани, которые способствуют повышенному риску сердечно-сосудистых осложнений [12].

Липолиз висцерального жира приводит к увеличению поступления СЖК в печень, в свою очередь это способствует усиленному синтезу триглицеридов, продукции аполиipoproteина В и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [13]. Таким образом, косвенным следствием инсулинорезистентности является повышение уровня холестерина ЛПОНП и снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

В патогенезе МС существенную роль играют адипокины, синтезируемые адипоцитами висцеральной жировой ткани [14]. Это лептин, который

контролирует опосредованный гипоталамусом энергетический гомеостаз, и является стимулятором иммунных клеток. В противоположность ему адипонектин является противовоспалительным и антиатерогенным адипокином, снижает реактивность сосудов и разрастание гладкомышечных волокон, а также способствует стабилизации атеросклеротических бляшек [15]. При ожирении понижается уровень адипонектина и повышается содержание лептина, что в конечном итоге увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений [16].

Важным нейрогуморальным механизмом развития МС является активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Ангиотензин II, образующийся в результате активации ангиотензинпревращающего фермента, также продуцируется жировой тканью [17]. Ангиотензин II способствует образованию активных форм кислорода (АФК) [18]. Активация РАС, АФК, окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) запускают порочный круг воспаления, эндотелиального повреждения и пролиферации фибробластов, что способствует развитию артериальной гипертонии, дислипидемии, сахарного диабета, гипертрофии миокарда и развития сердечно-сосудистых осложнений [19]. Системный окислительный стресс, вызванный ожирением и резистентностью к инсулину, в конечном итоге способствует прогрессированию атерогенеза и фиброзу тканей.

Воспаление играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений при метаболическом синдроме [20]. При ожирении макрофаги секретируют фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), который вызывает фосфорилирование и инактивацию рецепторов инсулина в жировой

ткани и индукцию липолиза, увеличивая содержание СЖК, а также ингибирует высвобождение адипонектина [21].

Интерлейкин 6 (ИЛ-6) представляет собой цитокин, продуцируемый адипоцитами и иммунными клетками [22]. Синтез ИЛ-6 растет с увеличением массы жировых клеток и резистентности к инсулину, он способствует повышению острофазовых показателей в организме и, в частности, уровня С-реактивного белка (СРБ). Была продемонстрирована корреляция между высокими уровнями СРБ и развитием МС, сахарного диабета и сердечно-сосудистых осложнений [23]. ИЛ-6 также способствует экспрессии молекул адгезии эндотелиальными клетками и активации РАС [24].

Несмотря на широкую распространенность, до настоящего времени в МКБ-10 диагноз «метаболический синдром» отсутствует и его кодируют на основании заболеваний, его составляющих: ожирение (Е 65 – Е 68), дислипидемия (Е 78), артериальная гипертензия (I 10 – I 15), нарушенная толерантность к глюкозе или сахарный диабет (Е 10 – Е 14).

Основным критерием диагностики МС является абдоминальное ожирение (АО): окружность талии > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин. Для ожирения по абдоминальному типу характерно накопление жировой ткани в районе живота, при этом жир концентрируется не под кожей, а забрюшинно на внутренних органах. При этом, по данным Жернаковой Ю. В. с соавт., в возрастной группе 55–64 лет АО имеют 81% женщин и 57% мужчин [1].

Дополнительные критерии:

- повышенное артериальное давление ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) или применение гипотензивной терапии;
- повышенный уровень триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л);
- повышенный уровень холестерина ЛПНП ($> 3,0$ ммоль/л);
- снижение уровня холестерина ЛПВП ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин; $< 1,2$ ммоль/л у женщин);
- повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при пероральном глюкозотолерантном тесте (ПГТТ) ($\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л);
- повышенный уровень глюкозы плазмы натощак ($\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л);
- повышенный уровень глюкозы плазмы натощак ($\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л) в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ ($\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л).

Достоверным метаболический синдром считается при наличии 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных [6].

Ожирение в настоящее время рассматривается как состояние хронического воспаления, которое характеризуется инфильтрацией и активацией иммунных клеток [25]. Тучные люди имеют более высокую циркулирующую концентрацию многих воспалительных маркеров по сравнению с худыми людьми, и эти воспалительные маркеры играют определенную роль в возникновении инсулинорезистентности и других метаболических нарушений [26].

Макрофаги являются ключевыми медиаторами ожирения. Макрофаги М1 находятся в тучных

жировых тканях и продуцируют провоспалительные цитокины, а макрофаги М2 находятся в тощей жировой ткани и продуцируют противовоспалительные цитокины, такие как интерлейкин 10 (Ил-10). Макрофаги М1 способствуют не только развитию ожирения, но и инсулинорезистентности [27, 28]. При ожирении жировая ткань в избытке инфильтрируется макрофагами [29].

Итак, пациент с метаболическим синдромом – это пациент с абдоминальным ожирением, имеющих пограничные значения холестерина и глюкозы крови. Он может предъявлять жалобы на одышку, быструю утомляемость, периодические подъемы артериального давления (АД), головную боль, сердцебиение, боль в сердце, отеки нижних конечностей, боль в правом подреберье и др. При этом, пациент может и не жаловаться вовсе, поскольку метаболический синдром долгое время может протекать бессимптомно. Но следует помнить, что метаболический синдром повышает в 3 раза риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в 2 раза риск смертности от их осложнений, а риск развития сахарного диабета в 5 раз [30, 31].

Немедикаментозное лечение метаболического синдрома включает физическую нагрузку – начинают с ходьбы 3 дня в неделю по 30 минут и увеличивают до 5 и более раз в неделю по 45 минут. Обязателен отказ от вредных привычек. Диета или рациональное питание – расчет суточной калорийности для каждого пациента выполняется индивидуально, она должна составлять не менее: 1200 ккал/сут для женщин и 1500 ккал/сут для мужчин. Оптимальным снижением считается 2–4 кг в месяц, но не более 5 кг [2, 6].

Общие принципы рационального питания [6]:

- приемы пищи с частотой не менее 3-х раз в день;
- предпочтительно, чтобы основная часть потребляемых жиров приходилась на рыбные и растительные жиры;
- среди белкового компонента питания предпочтительно преобладание над мясом молока, кисломолочных продуктов, творога и нежирных сортов рыбы;
- предпочтительно преобладание над простыми (сахара) сложных углеводов с низким гликемическим индексом;
- потребление клетчатки желательно не менее чем 40 г в день за счет более широкого включения в диету отрубных и зерновых сортов хлеба, а также овощей и фруктов;
- учитывая наличие артериальной гипертензии, необходимо ограничение потребления натрия до 2–2,5 г в сутки (в одной чайной ложке содержится 2–2,4 г натрия);
- при отсутствии противопоказаний предпочтителен прием 30 мл жидкости (чистой негазированной воды) на каждый килограмм массы тела.

Однако врачи часто сталкиваются с несоблюдением рекомендованной диеты, а значит, у пациента прогрессирует ожирение и нарастают связанные с ним проблемы – повышается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, а также сахарного диабета 2 типа.

В исследовании Kong W. et al [32] 51 пациент с предиабетом или метаболическим синдромом, индексом массы тела (ИМТ) более 27 кг/м² были включены в программу по снижению веса. Выполнена оценка предикторов успеха по достижению целей (снижение веса 5% и более) у пациентов с высоким риском развития СД 2 типа, при применении программ по изменению образа жизни. После включения в исследования все пациенты проходили 16-уровневую оценку готовности к снижению веса, включая специально разработанный опросник готовности к снижению веса, 6-минутный тест ходьбы, антропометрические измерения, оценку гликемических показателей, липидограмму. Каждые 6 недель осуществлялись консультации эндокринолога, диетолога. Основной целью исследования явилась оценка доли пациентов со сниженным весом более 5% от исходного через 1 год наблюдения.

В результате оказалось, что у 64% пациентов изменение образа жизни было неэффективным. Основными факторами, предсказывающими неэффективность, были: снижение массы тела менее 0,5% за первые 6 недель, низкая готовность увеличивать физическую активность (по данным опросника), высокий исходный вес, низкая самоуверенность (по данным опросника), низкая вера, что диета поможет лучше снизить вес (по данным опросника).

Медикаментозное лечение метаболического синдрома заключается в лечении ожирения (при неэффективности немедикаментозных мер). При этом используются препараты для снижения веса: ингибитор желудочно-кишечной липазы (орлистат), анорексигенный препарат (сIBUTрамин). Лечение предиабета, сахарного диабета включает прием сахароснижающих препаратов: бигуаниды (метформин), ингибиторы α -глюкозидазы (акарбоза) и др. Для лечения дислипидемии используются гиполипидемические средства: статины (аторвастатин, розувастатин), фибраты (фенофибрат) и др. [2, 6]. В лечении артериальной гипертензии предпочтительны ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (телмисартан и др.), диуретики (торасемид) и др. [6]. Лечение тромбозов и профилактика тромбообразования включает прием антиагрегантов (клопидогрел). Для лечения неалкогольной жировой болезни печени используются гепатопротекторы [5].

Идеальная фармакотерапия – это терапия минимальным количеством препаратов (монотерапия), обладающих максимальной эффективностью. Желательно применение одного лекарственного средства или формы с возможностями использования системных эффектов для одновременной коррекции нарушенных функций нескольких органов или систем [33].

В 1991 году Российским кардиологическим научно-производственным центром МЗ РФ совместно с Институтом биофизики МЗ и Волгоградским медицинским университетом МЗ РФ был создан препарат с международным непатентованным наименованием (МНН) Таурин. В 2003 году получено регистрационное удостоверение на МНН Таурин

под названием Дибикор® таблетки 250 мг и 500 мг. В 2010 году Дибикор® получил статус безрецептурного препарата в связи с подтвержденной высокой безопасностью.

Таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота) является наиболее распространенной свободной аминокислотой в тканях млекопитающих, за исключением печени человека. Таурин представляет собой серосодержащую аминокислоту, которая является конечным продуктом обмена метионина, цистеина и цистеамина и не используется для синтеза белка [34]. Внутриклеточная концентрация таурина наиболее высока в таких тканях, как мозг, сердце и скелетные мышцы [35,36,37]. Эндогенный синтез таурина происходит в печени путем метаболизма цистеина до цистеинсульфиновой кислоты. Образование таурина существенно различается у разных людей и зависит от особенностей питания, количества потребляемого белка и содержания цистеина [34, 38].

Таурин играет множество различных физиологических ролей в тканях организмов. Некоторые эффекты таурина, такие как ингибирующее действие на центральную нервную систему (ЦНС), по-видимому, опосредуются рецепторным механизмом, тогда как другие пути воздействия до конца не определены. На рисунке 2 кратко представлены основные эффекты таурина, начиная от контроля за внутриклеточным содержанием и транспортом кальция, взаимосвязи возбуждения и сокращения в сердечной мышце до влияния на воспаление путем ингибирования транскрипционного фактора (NF- κ B), а также ключевая роль таурина в конъюгировании желчных кислот в гепатоцитах. Представленная схема не является исчерпывающей и является обобщенным отражением физиологических эффектов таурина.

К дефициту таурина в организме могут приводить низкое потребление его с пищей, (что касается продуктов питания, то морепродукты являются рекорсменами по содержанию таурина), кроме того, снижение образования эндогенного таурина в организме, например, у пожилых, а также повышение потребности в нем у лиц с хроническими заболеваниями, после облучения [39, 40, 41]. В свою очередь низкое содержание таурина приводит к нарушению липидного, углеводного обменов, поражению сердца, печени и увеличению в конечном итоге смертности от инфаркта и инсульта [42, 43, 44].

В многоцентровом, эпидемиологическом исследовании CARDIAC (Cardiovascular Diseases and Alimentary Comparison) было выполнено сравнение особенностей питания и сердечно-сосудистой заболеваемости. Продолжительность исследования составила 20 лет (1985–2005 гг.), а работу исследователей координировала ВОЗ. Было включено 14 000 пациентов (по 100 мужчин и 100 женщин из 60 популяций 25 стран) в возрасте 50–54 года. В результате установлено, что россияне потребляют таурина в 4–20 раз меньше, чем японцы. Так, у женщин, живущих в Москве, среднее количество выделяемого с мочой таурина составляет 127 мкмоль/сут, тогда как у жителей Японии – 1590 мкмоль/сут [45, 46, 47]. Кроме того, было продемонстрировано,

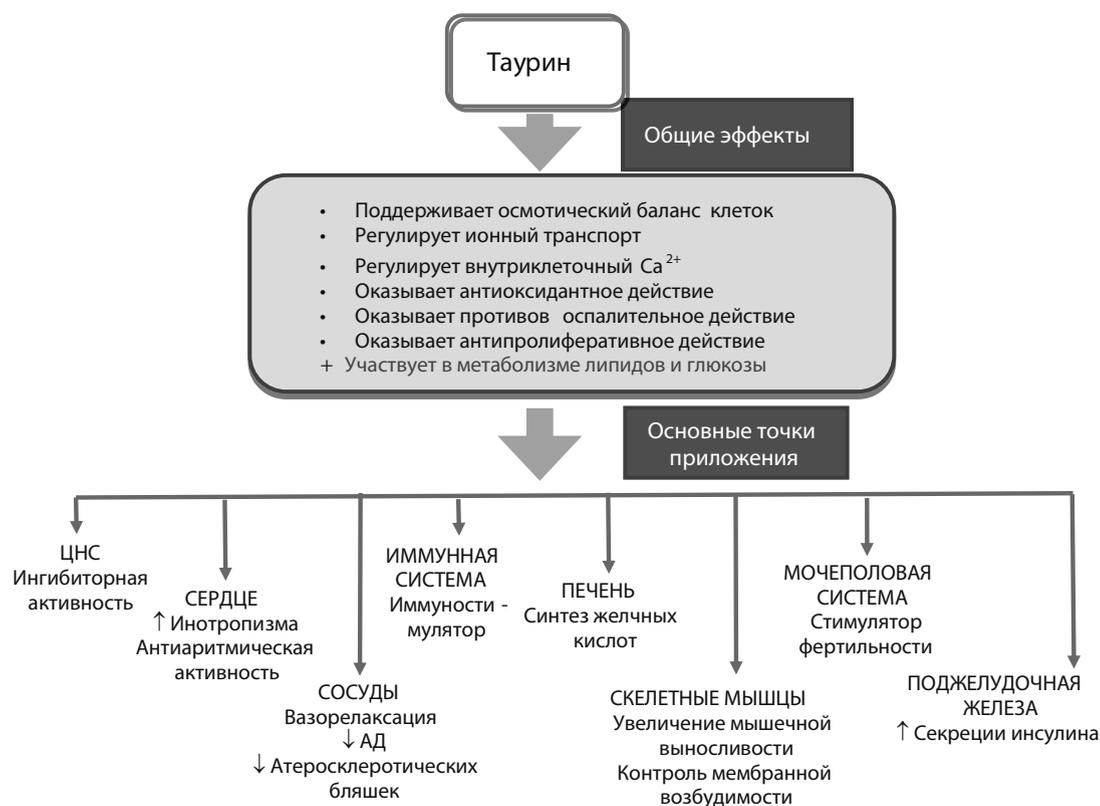


Рисунок 2. Физиологические эффекты таурина.

Figure 2. Physiological effects of taurine.

что люди, потребляющие больше таурина, ассоциируются с более низкими случаями смертности из-за ишемической болезни сердца (ИБС), более низким ИМТ, более низким уровнем холестерина в плазме и более низким кровяным давлением. Вместе с тем, снижение потребления таурина с пищей сопровождается повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от ИБС [45, 46, 47].

Значительное снижение уровня таурина отмечается у пожилых людей, пациентов с ожирением, сахарным диабетом, ИБС и хроническими заболеваниями печени [39, 48, 49, 50]. Уровень таурина в крови – ранний маркер микрососудистых осложнений при СД, чем меньше концентрация таурина в крови, тем больше риск их развития, кроме того, содержание таурина коррелирует со степенью тяжести этих осложнений [51, 52]. Чем меньше концентрация таурина в крови, тем больше риск развития хронических заболеваний печени и отмечается такая же корреляция со степенью их тяжести [53].

Эффекты таурина против ожирения обусловлены подавлением воспалительных процессов в жировой ткани и вызваны переключением дифференцировки макрофагов с воспалительного фенотипа M1 на противовоспалительный фенотип M2, что приводит к снижению экспрессии и секреции провоспалительных цитокинов в адипоцитах [54, 55].

Таурохламин продуцируется иммунными клетками, такими как макрофаги и лейкоциты, и играет иммуномодулирующую роль в очаге воспаления, подавляя выработку активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов. Таурохламин ингибирует дифференцировку

преадипоцитов человека в адипоциты дозозависимым образом, подавляя активность транскрипционных факторов адипогенеза и маркерных генов адипоцитов, включая пероксисомный пролифераторактивированный рецептор PPAR, стероидный регуляторный элемент-связывающий белок-1 и др. [56, 57].

Также эффекты таурина связаны с повышением температуры тела, увеличением коричневой жировой ткани и повышением уровня белка-коактиватора PGC-1. Таким образом, таурин стимулирует сжигание жира в жировых тканях за счет повышения уровня PGC-1, потому что он является мощным регулятором расхода энергии. Эти данные свидетельствуют о том, что таурин усиливает окисление жирных кислот и расход энергии в белой жировой ткани, что может быть одним из механизмов, лежащих в основе действия таурина против ожирения [54]. Таким образом, таурин, уменьшая воспаление, препятствует развитию ожирения и резистентности к инсулину.

Таурин стимулирует катаболизм холестерина и синтез желчных кислот.

Таурин способствует снижению уровня холестерина, превращая его в желчную кислоту и, кроме того, улучшает экспрессию и активность холестерол-7α-гидроксилазы (CYP7A1), играющей важную роль в метаболизме холестерина [58]. Таурин активирует биоконверсию холестерина в желчные кислоты и при этом способствует выведению желчных кислот с калом, а также подавляет всасывание желчных кислот из кишечника. Таурин подавляет секрецию ЛПОНП в печени и улучшает выведение холестерина из кровотока. Ускоряя катаболизм холестерина в печени, таурин

приводит к снижению поступления ЛПНП в кровоток и при этом подавляет секрецию триглицеридов (ТГ) [55, 59].

Гипогликемический эффект таурина связан с модулированием фосфорилирования субстрата инсулинового рецептора IRS-1, IRS-2, протеинкиназ Akt и JNK-1 в периферических тканях, а также с непосредственным взаимодействием с рецептором инсулина [60]. Таурин стимулирует секрецию инсулина путем повышения экспрессии генов, участвующих в стимуляции секреции инсулина, и/или путем ингибирования АТФ-чувствительного K^+ канала [61]. Кроме того, при сахарном диабете таурин оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие за счет защиты митохондрий от избыточной генерации супероксида и подавляя секрецию цитокинов, включая TNF- α и MCP-1 [55, 62, 63].

Механизм гипотензивного эффекта таурина связан подавлением действия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы посредством модуляции гомеостаза кальция, а также со снижением уровня адреналина и норадреналина, вазорелаксацией за счет открытия калиевых каналов, увеличения активности калликреина в крови и периферических тканях. Мочегонный и натрийуретический эффект таурина связан с подавлением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также снижением активности симпатического нерва в почках [64, 65].

Жировая болезнь печени (ЖБП) в основном характеризуется патофизиологическим прогрессированием от простого стеатоза печени до стеатогепатита, частота которого растет и привлекает большое внимание из-за риска развития гепатоцеллюлярной карциномы. Считается, что нарушения липидного обмена, окислительный стресс, воспаление и т.д. являются общими факторами, приводящими к прогрессированию ЖБП, включая алкогольную жировую болезнь печени (АЖБП) и неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) [66].

Таурин предотвращает стеатоз печени, главным образом за счет ингибирования липогенеза путем репрессии белка SREBP-1c и его целевых ферментных генов, связанных с липогенезом [67]. Таурин предотвращает окислительное повреждение за счет увеличения ферментных и неферментных антиоксидантов, а также защищая структуру и функцию мембраны митохондрий от действия АФК и супероксидов. Кроме того, таурин предотвращает воспаление за счет снижения провоспалительных факторов, повышения противовоспалительных факторов, и улучшения барьерной функции кишечника за счет повышения уровня молекул плотного соединения [68].

Таурин предотвращает повреждение печени алкоголем за счет повышения активности алкоголь-дегидрогеназы (АДГ) и ацетальдегид-дегидрогеназы (АЛДГ), а также снижение экспрессии и активности микросомальной монооксигеназы CYP2E1 [69]. Антиоксидантный эффект таурина также играет ключевую роль в стимулировании β -окисления жирных кислот и адаптивного термогенеза, в ингибировании провоспалительных факторов и в регуляции ферментов метаболизма алкоголя [70].

Таким образом, благотворные эффекты таурина при ЖБП включают снижение уровня липидов для уменьшения стеатоза печени, улучшение антиоксидантной защиты, регулирование сигнальных путей, связанных с воспалением, для уменьшения провоспалительных факторов и воспалительной реакции, а также регулирование ферментов, участвующих в метаболизме этанола.

В 2020 году Guan L. и Miao P. был опубликован мета-анализ 12 клинических исследований по оценке влияния таурина на ожирение, артериальное давление и липидный профиль. В исследовании участвовали пациенты с печеночной или метаболической дисрегуляцией (сахарный диабет, гепатит, жировая дистрофия печени, ожирение, муковисцидоз, хронический алкоголизм и кардиохирургические операции), наблюдение длилось от 15 дней до 6 месяцев, режим дозирования таурина варьировало от 500–6000 мг в сутки [71]. Обнаружено значительное влияние таурина на систолическое артериальное давление (разница средневзвешенных значений (РСЗ): $-4,67$ мм рт. ст.; 95% доверительный интервал (ДИ) от $-9,10$ до $-0,25$), диастолическое артериальное давление (РСЗ: $-2,90$ мм рт.ст.; 95% ДИ от $-4,29$ до $-1,52$), общий холестерин (РСЗ: $-10,87$ мг/дл; 95% ДИ от $-16,96$ до $-4,79$) и триглицериды (РСЗ: $-13,05$ мг/дл; 95% ДИ от $-25,88$ до $-0,22$). Эти данные свидетельствуют о том, что прием таурина пациентами с кардиометаболической дисрегуляцией может снизить артериальное давление и улучшить липидный профиль за счет понижения уровня общего холестерина и триглицеридов крови.

Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование по оценке влияния таурина на окислительный стресс и воспаление было выполнено Maleki V. et al в 2020 году [72]. В работу были включены пациенты с сахарным диабетом ($n=50$, возраст от 30 до 60 лет), принимавшие таурин в дозе 1 г 3 раза в сутки, продолжительность наблюдения составила 8 недель. Установлено значительное увеличение супероксиддисмутазы (5,1%, $p=0,004$) и супероксидкатазазы (4,22%, $p=0,001$) после 8 недель приема таурина. Кроме того, значительно снизились сывороточные уровни малонового диальдегида (26,33%, $p=0,001$), высокочувствительного С-реактивного белка (16,01%, $p=0,001$) и TNF- α (11,65%, $p=0,03$) в группе таурина по сравнению с исходным уровнем. После лечения в группе таурина были ниже значения сывороточных уровней малонового диальдегида ($p=0,04$), высокочувствительного С-реактивного белка ($p=0,002$) и TNF- α ($p=0,006$), чем в группе плацебо. Кроме того, в группе таурина наблюдалось значительное увеличение супероксиддисмутазы ($p=0,007$) и катазазы ($p=0,001$) по сравнению с группой плацебо. Между группами не установлено различий по уровню интерлейкина 6 или общей антиоксидантной способности. Полученные данные свидетельствуют о том, что прием таурина у пациентов с СД 2 типа уменьшает количество воспалительных биомаркеров и способно положительно влиять на некоторые показатели окислительного стресса.

В ретроспективное исследование эффективности препарата Дибикор® были включены пациенты с ожирением и ранними нарушениями углеводного

обмена/ сахарным диабетом 2 типа/ без нарушения углеводного обмена (n=60) [73]. Режим дозирования Дибикор® составил 500 мг 2 раза в сутки, наблюдение продолжалось 3 месяца. В результате установлено, что у пациентов с ожирением через 3 месяца приема Дибикор® отмечается снижение ИМТ на 13% (p<0,001), у пациентов с ожирением и ранними нарушениями углеводного обмена снижение ИМТ составило 11% (p<0,001), а у пациентов с ожирением и СД 2 типа ИМТ снижался на 8% (p<0,007), при этом уровень инсулина в группах в среднем снизился на 30,5% (p<0,05), ТГ – на 1,54% (p<0,05), наибольшее снижение ТГ было отмечено при ожирении и ранних нарушениях углеводного обмена. Таким образом, у пациентов с ожирением, ранними нарушениями углеводного обмена и СД 2 типа добавление к диете и базовой терапии Дибикор® способствует снижению инсулинорезистентности за счет уменьшения уровня ТГ и сокращения объема висцерального жира.

В отечественное проспективное рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Дибикор® было включено 60 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Доза Дибикор® составила 500 мг 2 раза в сутки, наблюдение продолжалось в течение 6 месяцев [74]. По окончании 24-недельной терапии таурином у пациентов с НАЖБП и фиброзом печени отмечены статистически значимое снижение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) на 76% (p<0,05) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) на 52% (p<0,05). На фоне приема таурина продемонстрировано статистически значимое уменьшение содержания в крови коллагена IV типа – на 33,85% против 10,08% на фоне базовой терапии (p<0,05), что может свидетельствовать об уменьшении прогрессирующего образования фиброза в печени у пациентов,

принимавших Дибикор®. Установлено, что прием таурина способствует более выраженному снижению индекса стеатоза печени – на 13,1% против 5,4% на фоне базовой терапии (p<0,05).

Проспективное рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Дибикор® было посвящено оценке влияния таурина на динамику висцерального ожирения. В исследование было включено 90 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, доза препарата составила 500 мг 2 раза в сутки, а продолжительность наблюдения – 6 месяцев [75]. Было продемонстрировано, что прием Дибикор® способствует более выраженному снижению индекса висцерального ожирения – на 12% против повышения на 2% на фоне базовой терапии (p<0,05).

В проспективном рандомизированном сравнительном исследовании, выполненном Стаценко М. Е. с соавт., была дана оценка эффективности и безопасности препарата Дибикор® у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и СД 2 типа (n=60). Режим дозирования таурина составил 500 мг 2 раза в сутки, продолжительность наблюдения – 4 месяца [76]. Показано, что прием таурина в течение 16 недель хорошо переносится пациентами и не было отмечено ни одного нежелательного побочного эффекта. Снижение уровня глюкозы крови натощак и триглицеридов на фоне терапии Дибикор® составило 3,4% и 3% соответственно (p=0,01 и p=0,03). Также статистически значимым оказалось увеличение фракции выброса левого желудочка сердца на 14,9% (p=0,03) и достоверное снижение показателей NT-proBNP на 28,9% (p=0,07) в конце 16 недель приема препарата. Исследователи приходят к выводу, что у больных ХСН и СД 2 типа в раннем постинфарктном периоде целесообразно включение таурина в состав базисной терапии.

Заключение

На текущий момент мы переживаем пандемию сердечно-сосудистых заболеваний и избыточного веса. При этом ожирение является основной детерминантой метаболического синдрома. Патогенетические механизмы МС сложны и ключевую роль в них играет провоспалительное состояние.

До настоящего времени врачи в лечении МС в большинстве случаев ограничиваются медикаментозной терапией артериальной гипертензии, гипергликемии и гипертриглицеридемии, а также диетическими рекомендациями и регулярными физическими упражнениями.

Дибикор® – оптимальный препарат для пациентов с метаболическим синдромом, имеющих абдоминальное ожирение и пограничные значения холестерина и сахара крови, так как оказывает комплексное действие на обмен веществ: уменьшает объем висцерального жира, нормализует уровень холестерина и глюкозы крови, защищает печень.

Согласно третьей версии рекомендаций «Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение» (2021) Дибикор® рекомендован для приема пациентам

с НАЖБП и сахарным диабетом 1 и 2 типа, НАЖБП и метаболическим синдромом, НАЖБП и ишемической болезнью сердца (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1) [5]. В клинических рекомендациях 2020 года «Лекарственные поражения печени у взрослых» и «Алкогольная болезнь печени у взрослых» Дибикор® рекомендован для профилактики и лечения повреждений печени, ассоциированных с нарушением детоксикации ксенобиотиков, в т.ч. при лекарственном поражении печени у пациентов, получающих противотуберкулезную терапию, при передозировке парацетамола, а также в качестве гепатопротектора у пациентов с онхомиозом, получающих противогрибковые препараты, (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств 2) [77, 78].

У пациентов с метаболическим синдромом, ожирением, предиабетом/СД 2 типа, дислипидемией и НАЖБП Дибикор® в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 3–6 месяцев способствует уменьшению объема висцерального жира и индекса массы тела, помогает достигать целевых показателей холестерина и глюкозы, ферментов цитолиза.

Литература | References

- Zhernakova Yu.V., Zheleznova E. A., Chazova I. E., et al. The prevalence of abdominal obesity and the association with socioeconomic status in Regions of the Russian Federation, the results of the epidemiological study – ESSE-RF. *Therapeutic Archive*. 2018;90(10):14–22. (In Russ). doi: 10.26442/terarkh201890104–22
Жернакова Ю. В., Железнова Е. А., Чазова И. Е. и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ // Терапевтический архив, 2018. – Т. 90. – № 10. – С. 14–22. doi: 10.26442/terarkh201890104–22
- Diagnosics, treatment, prevention of obesity and associated diseases (national clinical guidelines), Saint Petersburg, 2017, 164 p. (In Russ).
Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации), 2017. – Санкт-Петербург. – 164 с.
- Vorobyova E.N., Kazyaeva A. S., Sharlaeva E. A. Frequency of Dyslipidemia among Urban Population Residents. *Izvestiya Altajskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2014;83(3–2):30–33. (In Russ). doi: 10.14258/izvasu(2014)3.2–04
Воробьева Е. Н., Казызаева А. С., Шарлаева Е. А. и др. Частота дислипидемий у жителей городской популяции // Известия Алтайского государственного университета. – 2014. – Т. 83. – № 3–2. – С. 30–33. doi: 10.14258/izvasu(2014)3.2–04
- Dedov I.I., Shestakova M. V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104–112. (In Russ). doi: 10.14341/dm2004116–17
Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – № 2. – С. 104–112. doi: 10.14341/dm2004116–17
- Lazebnik L.B., Golovanova E. V., Turkina S. V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;185(1):4–52. (In Russ.). doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52
Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – Т. 185. – № 1. – С. 4–52. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52
- Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome. Clinical guidelines, Moscow, 2013, 43 p. (In Russ).
Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации, 2013. – Москва. – 43 с.
- Rochlani Y., Pothineni N. V., Kovelamudi S., Mehta J.L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017 Aug;11(8):215–225. doi: 10.1177/1753944717711379
- Kojta I., Chacińska M., Błachnio-Zabielska A. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients*. 2020 May 3;12(5):1305. doi: 10.3390/nu12051305
- Petersen M.C., Shulman G. I. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev*. 2018 Oct 1; 98(4):2133–2223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017
- Barazzoni R., Gortan Cappellari G., Ragni M., et al. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eat Weight Disord*. 2018 Apr;23(2):149–157. doi: 10.1007/s40519–018–0481–6
- Nomura S.O., Karger A. B., Weir N. L., et al. Free fatty acids and heart failure in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Clin Lipidol*. 2021 Jul-Aug;15(4):608–617. doi: 10.1016/j.jacl.2021.05.005
- Wieczór R., Wieczór A. M., Kulwas A., Rość D. Type 2 Diabetes and Cardiovascular Factors Contrasted with Fibrinolysis Disorders in the Blood of Patients with Peripheral Arterial Disease. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Jul 22;55(7):395. doi: 10.3390/medicina55070395
- Dilworth L., Facey A., Omoruyi F. Diabetes Mellitus and Its Metabolic Complications: The Role of Adipose Tissues. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 16;22(14):7644. doi: 10.3390/ijms22147644
- Henning R. J. Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of obesity. *Am J Cardiovasc Dis*. 2021 Aug 15;11(4):504–529. eCollection 2021. PMID: 34548951
- Katsiki N., Mantzoros C., Mikhailidis D. P. Adiponectin, lipids and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2017 Aug;28(4):347–354. doi: 10.1097/MOL.0000000000000431
- Ambroziak M., Kolanowska M., Bartoszewicz Z., Budaj A. Adiponectin gene variants and decreased adiponectin plasma levels are associated with the risk of myocardial infarction in young age. *Gene*. 2018 Feb 5;642:498–504. doi: 10.1016/j.gene.2017.11.064
- Vaněčková I., Maletínská L., Behuliak M., et al. Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms. *J Endocrinol*. 2014 Dec;223(3): R63–78. doi: 10.1530/JOE-14–0368
- Bian F., Cui J., Zheng T., Jin S. Reactive oxygen species mediate angiotensin II-induced transcytosis of low-density lipoprotein across endothelial cells. *Int J Mol Med*. 2017 Mar;39(3):629–635. doi: 10.3892/ijmm.2017.2887
- Teodoro J.S., Nunes S., Rolo A. P., et al. Therapeutic Options Targeting Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction and Inflammation to Hinder the Progression of Vascular Complications of Diabetes. *Front Physiol*. 2019 Jan 17;9:1857. doi: 10.3389/fphys.2018.01857
- Pant S., Deshmukh A., Gurumurthy G. S., et al. Inflammation and atherosclerosis – revisited. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014 Mar;19(2):170–8. doi: 10.1177/1074248413504994
- Aladhani A.K., Unger C. A., Ennis S.L., et al. Macrophage tumor necrosis factor-alpha deletion does not protect against obesity-associated metabolic dysfunction. *FASEB J*. 2021 Jul;35(7): e21665. doi: 10.1096/fj.202100543RR
- Nara H., Watanabe R. Anti-Inflammatory Effect of Muscle-Derived Interleukin-6 and Its Involvement in Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 13;22(18):9889. doi: 10.3390/ijms22189889
- Sharafi S.M., Mahdavi M., Riahi R., et al. Meta-Analysis on the Association of C-Reactive Protein Polymorphisms with Metabolic Syndrome. *Glob Med Genet*. 2020 Jun;7(1):8–13. doi: 10.1055/s-0040–1710548
- Gutiérrez-Cuevas J., Sandoval-Rodriguez A., Meza-Rios A., et al. Molecular Mechanisms of Obesity-Linked Cardiac

- Dysfunction: An Up-Date on Current Knowledge. *Cells*. 2021 Mar 12;10(3):629. doi: 10.3390/cells10030629
25. Kuroda M., Sakaue H. Adipocyte Death and Chronic Inflammation in Obesity. *J Med Invest*. 2017;64(3.4):193–196. doi: 10.2152/jmi.64.193
 26. Saltiel A.R., Olefsky J.M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017 Jan 3; 127(1):1–4. doi: 10.1172/JCI92035
 27. Zatterale F., Longo M., Naderi J., et al. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol*. 2020 Jan 29;10:1607. doi: 10.3389/fphys.2019.01607
 28. Chylikova J., Dvorackova J., Tauber Z., Kamarad V. M1/M2 macrophage polarization in human obese adipose tissue. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2018 Jun;162(2):79–82. doi: 10.5507/bp.2018.015
 29. Russo L., Lumeng C.N. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology*. 2018 Dec;155(4):407–417. doi: 10.1111/imm.13002
 30. Kachur S., Morera R., De Schutter A., Lavie C.J. Cardiovascular Risk in Patients with Prehypertension and the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018 Mar 6; 20(2):15. doi: 10.1007/s11906–018–0801–2
 31. Gluvic Z., Zaric B., Resanovic I., et al. Link between Metabolic Syndrome and Insulin Resistance. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15(1):30–39. doi: 10.2174/1570161114666161007164510
 32. Kong W., Langlois M.F., Kamga-Ngandé C., et al. Predictors of success to weight-loss intervention program in individuals at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Nov;90(2):147–53. doi: 10.1016/j.diabetes.2010.06.031
 33. Lazebnik L.B., Konev Yu.V., Efremov L.I. The main problem of geriatrics: the multiplicity of diseases in elderly patients. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2019;25(1–2):4–9. (In Russ). doi: 10.26347/1607–2499201901–02004–009
Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Ефремов Л.И. Основная проблема гериатрии – множественность болезней у пожилого больного // Клиническая геронтология. – 2019. – Т. 25. – № 1–2. – С. 4–9. doi: 10.26347/1607–2499201901–02004–009
 34. De Luca A., Pierno S., Camerino D.C. Taurine: the appeal of a safe amino acid for skeletal muscle disorders. *J Transl Med*. 2015 Jul 25;13:243. doi: 10.1186/s12967–015–0610–1
 35. Lambert I.H., Kristensen D.M., Holm J.B., Mortensen O.H. Physiological role of taurine – from organism to organelle. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015 Jan; 213(1):191–212. doi: 10.1111/apha.12365
 36. Pasantes-Morales H. Taurine Homeostasis and Volume Control. *Adv Neurobiol*. 2017;16:33–53. doi: 10.1007/978–3–319–55769–4_3
 37. Baliou S., Kyriakopoulos A.M., Goulielmaki M., et al. Significance of taurine transporter (TauT) in homeostasis and its layers of regulation (Review). *Mol Med Rep*. 2020 Sep;22(3):2163–2173. doi: 10.3892/mmr.2020.11321
 38. Thirupathi A., Pinho R.A., Baker J.S., et al. Taurine Reverses Oxidative Damages and Restores the Muscle Function in Overuse of Exercised Muscle. *Front Physiol*. 2020;11:582449. doi: 10.3389/fphys.2020.582449
 39. Wen C., Li F., Zhang L., et al. Taurine is Involved in Energy Metabolism in Muscles, Adipose Tissue, and the Liver. *Mol Nutr Food Res*. 2019 Jan;63(2): e1800536. doi: 10.1002/mnfr.201800536
 40. Jong C.J., Ito T., Prentice H., et al. Role of Mitochondria and Endoplasmic Reticulum in Taurine-Deficiency-Mediated Apoptosis. *Nutrients*. 2017 Jul 25;9(8):795. doi: 10.3390/nu9080795
 41. Schaffer S., Jong C.J., Shetewy A., et al. Impaired Energy Production Contributes to Development of Failure in Taurine Deficient Heart. *Adv Exp Med Biol*. 2017;975 Pt 1: 435–446. doi: 10.1007/978–94–024–1079–2_35
 42. Herzog N., Laager R., Thommen E., et al. Association of Taurine with In-Hospital Mortality in Patients after Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Results from the Prospective, Observational COMMUNICATE Study. *J Clin Med*. 2020 May 9;9(5):1405. doi: 10.3390/jcm9051405
 43. Baliou S., Adamaki M., Ioannou P., et al. Protective role of taurine against oxidative stress (Review). *Mol Med Rep*. 2021 Aug;24(2):605. doi: 10.3892/mmr.2021.12242
 44. Sagara M., Murakami S., Mizushima S., et al. Taurine in 24-h Urine Samples Is Inversely Related to Cardiovascular Risks of Middle Aged Subjects in 50 Populations of the World. *Adv Exp Med Biol*. 2015;803:623–36. doi: 10.1007/978–3–319–15126–7_50
 45. Yamori Y., Murakami S., Ikeda K., Nara Y. Fish and lifestyle-related disease prevention: experimental and epidemiological evidence for anti-atherogenic potential of taurine. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2004 Dec;31 Suppl 2: S20–3. doi: 10.1111/j.1440–1681.2004.04122.x
 46. Yamori Y., Liu L., Ikeda K., et al. WHO-Cardiovascular Disease and Alimentary Comparison (CARDIAC) Study Group. Distribution of twenty-four hour urinary taurine excretion and association with ischemic heart disease mortality in 24 populations of 16 countries: results from the WHO-CARDIAC study. *Hypertens Res*. 2001 Jul;24(4):453–7. doi: 10.1291/hypres.24.453
 47. Yamori Y., Taguchi T., Mori H., Mori M. Low cardiovascular risks in the middle aged males and females excreting greater 24-hour urinary taurine and magnesium in 41 WHO-CARDIAC study populations in the world. *J Biomed Sci*. 2010 Aug 24;17 Suppl 1(Suppl 1): S21. doi: 10.1186/1423–0127–17-S1-S21
 48. Sak D., Erdenen F., Müderrisoglu C., et al. The Relationship between Plasma Taurine Levels and Diabetic Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomolecules*. 2019 Mar 11;9(3):96. doi: 10.3390/biom9030096
 49. Miyata M., Funaki A., Fukuhara C., et al. Taurine attenuates hepatic steatosis in a genetic model of fatty liver disease. *J Toxicol Sci*. 2020;45(2):87–94. doi: 10.2131/jts.45.87
 50. Qaradakhli T., Gadanec L.K., McSweeney K.R., et al. The Anti-Inflammatory Effect of Taurine on Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 2020 Sep 17;12(9):2847. doi: 10.3390/nu12092847
 51. Maleki V., Mahdavi R., Hajizadeh-Sharafabad F., Alizadeh M. The effects of taurine supplementation on oxidative stress indices and inflammation biomarkers in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetol Metab Syndr*. 2020 Jan 29;12:9. doi: 10.1186/s13098–020–0518–7
 52. Agouza I.M.E., Taha A., Mahfouz A.A., et al. The Possibility of using Serum Taurine Level as an Early Marker to Control Complications of Diabetic Foot. *J Diabetic Complications Med*. 2017;(02): 116. doi: 10.4172/2475–3211.1000116
 53. Schwarzer R., Kivaranovic D., Mandorfer M., et al. Randomised clinical study: the effects of oral taurine 6g/day vs placebo on portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Jan;47(1):86–94. doi: 10.1111/apt.14377
 54. Murakami S. Role of taurine in the pathogenesis of obesity. *Mol Nutr Food Res*. 2015 Jul;59(7):1353–63. doi: 10.1002/mnfr.201500067

55. Chen W., Guo J., Zhang Y., Zhang J. The beneficial effects of taurine in preventing metabolic syndrome. *Food Funct.* 2016 Apr;7(4):1849–63. doi: 10.1039/c5fo01295c
56. Murakami S. The physiological and pathophysiological roles of taurine in adipose tissue in relation to obesity. *Life Sci.* 2017 Oct 1;186:80–86. doi: 10.1016/j.lfs.2017.08.008
57. Kim K.S., Kim S. H. Effect of N-(D-Ribopyranosyl) Taurine Sodium Salt on the Differentiation of Human Preadipocytes and Expression of Adipokines Through Inhibition of STAT-3 Signaling in Differentiated Human Adipocytes. *Adv Exp Med Biol.* 2017;975:667–674. doi: 10.1007/978-94-024-1079-2_52
58. Guo J., Gao Y., Cao X., et al. Cholesterol-lowering effect of taurine in HepG2 cell. *Lipids Health Dis.* 2017 Mar 16; 16(1):56. doi: 10.1186/s12944-017-0444-3
59. Wang Z., Ohata Y., Watanabe Y., et al. Taurine Improves Lipid Metabolism and Increases Resistance to Oxidative Stress. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2020;66(4):347–356. doi: 10.3177/jnsv.66.347
60. Inam-U-Llah, Piao F., Aadil R. M., et al. Ameliorative effects of taurine against diabetes: a review. *Amino Acids.* 2018 May;50(5):487–502. doi: 10.1007/s00726-018-2544-4
61. Sarkar P., Basak P., Ghosh S., et al. Prophylactic role of taurine and its derivatives against diabetes mellitus and its related complications. *Food Chem Toxicol.* 2017 Dec;110:109–121. doi: 10.1016/j.fct.2017.10.022
62. Imae M., Asano T., Murakami S. Potential role of taurine in the prevention of diabetes and metabolic syndrome. *Amino Acids.* 2014 Jan;46(1):81–8. doi: 10.1007/s00726-012-1434-4
63. Jong C.J., Sandal P., Schaffer S. W. The Role of Taurine in Mitochondria Health: More Than Just an Antioxidant. *Molecules.* 2021 Aug 13;26(16):4913. doi: 10.3390/molecules26164913
64. Qaradakhli T., Gadanec L. K., McSweeney K.R., et al. The Anti-Inflammatory Effect of Taurine on Cardiovascular Disease. *Nutrients.* 2020 Sep 17;12(9):2847. doi: 10.3390/nut12092847
65. Bkaily G., Jazzar A., Normand A., et al. Taurine and cardiac disease: state of the art and perspectives. *Can J Physiol Pharmacol.* 2020 Feb;98(2):67–73. doi: 10.1139/cjpp-2019-0313
66. Singh S., Osna N. A., Kharbanda K. K. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: A review. *World J Gastroenterol.* 2017 Sep 28;23(36):6549–6570. doi: 10.3748/wjg.v23.i36.6549
67. Miyata M., Funaki A., Fukuhara C., et al. Taurine attenuates hepatic steatosis in a genetic model of fatty liver disease. *J Toxicol Sci.* 2020;45(2):87–94. doi: 10.2131/jts.45.87
68. El-Maraghi E.F., Abdel-Fattah K.I., Soliman S. M., El-Sayed W. M. Taurine abates the liver damage induced by gamma-irradiation in rats through anti-inflammatory and anti-apoptotic pathways. *Int J Radiat Biol.* 2020 Dec;96(12):1550–1559. doi: 10.1080/09553002.2020.1828656
69. Tang R., Yang Q., Lin S., et al. Preventive or Curative Administration of Taurine Regulates Lipid Metabolism in the Liver of Rats with Alcoholic Liver Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1155:119–131. doi: 10.1007/978-981-13-8023-5_11
70. Wu G., Yang J., Lv H., et al. Taurine prevents ethanol-induced apoptosis mediated by mitochondrial or death receptor pathways in liver cells. *Amino Acids.* 2018 Jul;50(7):863–875. doi: 10.1007/s00726-018-2561-3
71. Guan L., Miao P. The effects of taurine supplementation on obesity, blood pressure and lipid profile: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol.* 2020 Oct 15;885:173533. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173533
72. Maleki V., Mahdavi R., Hajizadeh-Sharafabad F., Alizadeh M. The effects of taurine supplementation on oxidative stress indices and inflammation biomarkers in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetol Metab Syndr.* 2020 Jan 29;12:9. doi: 10.1186/s13098-020-0518-7
73. Yuzhakova A. Ye., Nelayeva A. A., Khasanova Yu. V. The role of taurine in the correction of disorders of carbohydrate metabolism. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2019;15(22):18–21. (In Russ). doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-22-16-18
- Южакова А. Е., Нелаева А. А., Хасанова Ю. В. Роль таурина в коррекции нарушений углеводного обмена // Эффективная фармакотерапия. 2019. – Т. – 15. – № 22. – С. 18–21. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-22-16-18
74. Statsenko M. E., Turkina S. V., Shilina N. N., et al. Pharmacotherapy of non-alcoholic fatty liver disease: focus on fibrosis. *RMJ. Medical Review.* 2018;2(7-2):59–63. (In Russ).
- Стаценко М. Е., Туркина С. В., Шилина Н. Н. и др. Фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени: акцент на фиброз // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. – Т. 2. – № 7-2. – С. 59–63.
75. Statsenko M. E., Turkina S. V., Gorbacheva E. E., et al. Influence of taurine on the degree of internal obesity and severity of visceral fat dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Consilium Medicum.* 2019;21(12): 128–133. (In Russ). doi: 10.26442/20751753.2019.12.190666
- Стаценко М. Е., Туркина С. В., Горбачева Е. Е. и др. Влияние таурина на уровень висцерального ожирения и выраженность дисфункции висцерального жира у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21. – № 12. – С. 128–133. doi: 10.26442/20751753.2019.12.190666
76. Stacenko M. E., Vinnikova A. A., Ronskaya A. M., Shilina N. N. Taurine in the therapy of chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus: the effect on microcirculation and elastic properties of the main vessels. *Zhurnal Serdechnaya nedostatochnost'.* 2013;14(6):347–353. (In Russ).
- Стаценко М. Е., Винникова А. А., Ронская А. М., Шилина Н. Н. Таурин в терапии хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа: влияние на микроциркуляцию и эластические свойства магистральных сосудов // Журнал сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14. – № 6(80). – С. 362–368.
77. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Alekseenko S. A., et al. Clinical recommendations: drug-induced liver injuries in adults. *Terapiya.* 2020;6(4):52–76. (In Russ). doi: 10.18565/therapy.2020.5.52-76
- Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеев С. А. и др. Клинические рекомендации: лекарственные поражения печени у взрослых // Терапия. – 2020. – Т. 6. – № 4(38). – С. 52–76. doi: 10.18565/therapy.2020.5.52-76
78. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Eremina E. Yu., et al. Clinical recommendations: alcoholic liver disease in adult. *Terapy.* 2020;6(4):10–35. (In Russ). doi: 10.18565/therapy.2020.4.10-35
- Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Еремина Е. Ю. и др. Клинические рекомендации: алкогольная болезнь печени у взрослых // Терапия. – 2020. – Т. 6. – № 4(38). – С. 10–35. doi: 10.18565/therapy.2020.4.10-35