

Патогенетические возможности таурина в лечении диабетических микро- и макрососудистых осложнений

Профессор М.Е. Стаценко, профессор С.В. Туркина, Е.Е. Горбачева, А.А. Ермоленко

ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, Волгоград

РЕЗЮМЕ

Эпидемиологические данные подчеркивают необходимость не только ранней диагностики, но и поиска терапевтических подходов, направленных на коррекцию сердечно-сосудистых рисков у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типа. Данная статья посвящена обсуждению роли дефицита таурина и патогенетической обоснованности назначения препаратов на основе таурина пациентам с СД. Таурин регулирует различные клеточные функции, включая антиоксидацию, модуляцию ионного транспорта, осморегуляцию, регуляцию нейротрансмиттеров, конъюгацию желчных кислот и др., доказаны участие таурина в гомеостазе глюкозы, липидов, влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую, каллекреин-кининовую, симпатическую нервную системы. Приводятся данные исследований, свидетельствующих о положительном влиянии таурина в профилактике и лечении диабетических макро- и микрососудистых осложнений. Описаны патогенетические механизмы влияния таурина на артериальное давление, структурно-функциональное состояние сердца, почек, сетчатки. Таким образом, важный вклад таурина в профилактику и лечение диабетических макро- и микроангиопатий заключается в коррекции метаболических расстройств, ведущих к развитию этих патологий. Доказано его гипогликемизирующее, гиполипидемическое, антиоксидантное действие. Все клинические исследования, проведенные к настоящему времени, подтвердили вышеуказанные эффекты таурина.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетические микрососудистые осложнения, диабетические макрососудистые осложнения, таурин.

Для цитирования: Стаценко М.Е., Туркина С.В., Горбачева Е.Е., Ермоленко А.А. Патогенетические возможности таурина в лечении диабетических микро- и макрососудистых осложнений // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 5. С. 10–16.

ABSTRACT

Pathogenetic capabilities of taurine in the treatment of diabetic micro- and macrovascular complications

M.E. Statsenko, S.V. Turkina, E.E. Gorbacheva, A.A. Ermolenko

Volgograd State Medical University

Epidemiological data confirm the need not only for the early diagnosis, but also for the search for therapeutic approaches aimed at correcting cardiovascular risks in patients with type 1 diabetes mellitus (DM). This article is devoted to the discussion of the role of taurine deficiency and the pathogenetic feasibility of prescribing taurine-based drugs to diabetic patients. Taurine regulates various cellular functions, including antioxidation, modulation of ion transport, osmoregulation, regulation of neurotransmitters, conjugation of bile acids, etc., participation of taurine in the homeostasis of glucose, lipids, influence on renin-angiotensin-aldosterone, kinin-kallikrein, sympathetic nervous system is proved. The data of studies confirming the positive effect of taurine on the prevention and treatment of diabetic macro- and microvascular complications are presented. The pathogenetic mechanisms of taurine influence on arterial pressure, the structural and functional state of the heart, kidneys, retina are described. Thus, the important contribution of taurine to the prevention and treatment of diabetic macro- and microangiopathies is mediated by the proven ability to correct metabolic disorders that play an important role in their development. The hypoglycemic, lipid-lowering, antioxidant effect of taurine is proved. All clinical studies conducted to date have confirmed the above effects of taurine.

Key words: diabetes mellitus, diabetic microvascular complications, diabetic macrovascular complications, taurine.

For citation: Statsenko M.E., Turkina S.V., Gorbacheva E.E., Ermolenko A.A. Pathogenetic capabilities of taurine in the treatment of diabetic micro- and macrovascular complications // RMJ. Medical Review. 2018. № 5. P. 10–16.

Клинико-статистический анализ данных Федерального регистра сахарного диабета (СД) в России показал, что общая численность пациентов с СД на 31 декабря 2016 г. составила 4,348 млн человек (2,97% населения РФ), из них 92% (4 млн) — с СД 2-го типа, 6% (255 тыс.) — с СД 1-го типа, 2% (75 тыс.) — с другими типами СД [1]. Оценка динамики смертности при СД 1-го и 2-го типа в течение

3 лет (2013–2016 гг.) по данным этого онлайн-регистра продемонстрировала, что, несмотря на снижение смертности от сердечно-сосудистых осложнений, они по-прежнему являются основными причинами смерти пациентов с СД: хроническая сердечная недостаточность (ХСН), нарушения мозгового кровообращения (НМК), инфаркт миокарда (ИМ), острые сердечно-сосудистые нарушения вызвали

летальный исход у 31,9% пациентов с СД 1-го типа и у 49,5% пациентов с СД 2-го типа. Диабетические ангиопатии — генерализованное поражение крупных (макроангиопатии) и мелких (микроангиопатии) кровеносных сосудов при СД диагностируются у большего процента пациентов, включенных в регистр, варьируя в зависимости от типа СД [1]. При СД 1-го типа диабетическая ретинопатия (ДР) встречается у 27,2% пациентов, диабетическая нефропатия (ДН) — у 20,1%, артериальная гипертензия (АГ) — у 17,1%, диабетическая макроангиопатия — у 12,1%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — у 3,5%, цереброваскулярные нарушения — у 1,5%, ИМ — у 1,1%. При СД 2-го типа наиболее часто регистрируется АГ — у 40,6% пациентов, ДР — у 13,0%, ИБС — у 11,0%, ДН — у 6,3%, макроангиопатия — у 6,0%, цереброваскулярные нарушения — у 4,0%, ИМ — у 3,3% [1].

Полученные эпидемиологические данные подчеркивают необходимость не только ранней диагностики, но и поиска терапевтических подходов, направленных на коррекцию сердечно-сосудистых рисков у пациентов с СД 1-го и 2-го типа. Одним из них может стать прием препаратов на основе таурина в составе комбинированной терапии.

Таурин регулирует различные клеточные функции, включая антиоксидацию, модуляцию ионного транспорта, осморегуляцию, регуляцию нейротрансмиттеров, конъюгацию желчных кислот и др. [2]. Доказано участие таурина в гомеостазе глюкозы [3], липидов [4], влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую (РААС) [5], каллекреин-кининовую (ККС) [6], симпатическую нервную систему (СНС) [7]. В обзоре W. Chen et al. (2016) [8] суммированы потенциальные механизмы, способствующие профилактике возникновения метаболического синдрома (рис. 1).

Проведенные исследования показали, что содержание таурина у пациентов с ожирением [9] и СД значительно снижено [10]. Более того, эпидемиологические исследования показали, что люди, потребляющие много морепродуктов, в которых содержится таурин, имеют более низкий риск развития метаболических заболеваний, таких как ожирение, СД, дислипидемия и АГ [11–13].

Отмеченные эффекты являются патогенетически важными для пациентов с СД [14]. Проведенные к настоящему времени экспериментальные и клинические исследования демонстрируют доказанное влияние таурина на макро- и микрососудистые осложнения вследствие СД.

ТАУРИН В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ МАКРОСОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Влияние таурина на артериальное давление (АД). Гипотензивный эффект таурина опосредуется несколькими механизмами. Во-первых, таурин является физиологическим антагонистом ангиотензина II (Ang II) и норэпинефрина (NE) [15]. При этом таурин может предотвращать NE- и Ang II-индуцированную кардиотоксичность и Ang II-индуцированную гипертрофию и фиброз кардиомиоцитов, повышение артериального сокращения в ответ на NE, Ang II-связанные сверхактивации СНС, Ang II-связанную почечную дисфункцию и Ang II-опосредованную фибрилляцию предсердий. Во-вторых, таурин является стимулятором ренальной ККС, играющей важную патогенетическую роль в формировании не только АГ, но и ДН. Активация ККС демонстрирует значимые защитные сердечно-сосудистые, ренальные эффекты [16]. В-третьих, таурин ингибирует активность СНС, подавляя высвобождение NE, улучшая барорефлекторную регуляцию [7, 17]. Кроме того, таурин оказывает вазорелаксирующее действие [18]. Клинические исследования по оценке антигипертензивной эффективности таурина показали, что его можно применять в качестве лекарственного средства при повышении нормального АД. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании G. Sun et al. (2016) [19] показано, что 12-недельный прием таурина (1,6 г/сут) значительно улучшал клиническое состояние пациентов и показатели 24-часового мониторинга АД, особенно у пациентов с высоким нормальным АД. Среднее снижение систолического АД (САД) для таурина/плацебо составляло 7,2/2,6 мм рт. ст., а для диастолического АД (ДАД) — 4,7/1,3 мм рт. ст. Кроме того, значительно улучшалась как эндотелийзависимая, так и не зависящая от эндотелия вазодилатация. Для понимания гипотензивного механизма таурина авторами этого клинического исследования были проведены экспериментальные исследования как *in vivo*, так и *in vitro*. Результаты показали, что терапия таурином повышала экспрессию ферментов, синтезирующих сероводород, и уменьшала агонистическую сосудистую реактивность за счет ингибирования транзитного рецепторного канала подтипа 3-опосредованного притока кальция [19]. Клиническое исследование, проведенные А.Ч. Адамчик



Рис. 1. Патогенетические механизмы, опосредующие превентивное влияние таурина на возникновение метаболического синдрома [8]

Таблица 1. Динамика реактивности магистральных сосудов у больных СД 2-го типа и ХСН при проведении окклюзионной пробы с реактивной гиперемией [21]

Показатель	Контрольная группа (базисная терапия ХСН и СД)		Δ, %	Основная группа (базисная терапия ХСН и СД + таурин)		Δ, %	p
	исходно, %	16 нед., %		исходно, %	16 нед., %		
Нормальная проба	10	10	0	6	13	117	0,001
Сниженная проба	13	13	0	10	16	60	0,01
Низкая проба	10	13	30	10	16	60	0,01
Парадоксальная проба	66	63	-4,5	73	56*	-23,3	0,01

* Достоверность различий между исходными и конечными результатами внутри группы $p < 0,05$; p – достоверность различий между процентными долями показателей обеих групп

и И. В. Крючковой (2009), продемонстрировало, что таурин (Дибикор) повышает эффективность гипотензивной терапии у больных СД 2-го типа. Использование препарата Дибикор способствовало более эффективному снижению как САД, так и ДАД у пациентов, получавших регулярную гипотензивную терапию эналаприлом и индапамидом [20]. Показатели офисного измерения АД уменьшились: САД – на 12,5 и 3,3%, ДАД – на 6,8 и 3% в основной (пациенты, принимающие Дибикор 1000 мг/сут в составе гипотензивной терапии) и контрольной группах соответственно. При проведении анализа изменений показателей суточного мониторирования АД наибольший процент изменения уровня среднего (Ср) АД отмечен по ночному САД (САДн) и дневному ДАД (ДАДдн) – уменьшение составило 13,5 и 12,8% соответственно. На фоне терапии отмечено изменение соотношений суточных профилей САД и ДАД в обеих группах с преобладанием положительной динамики в основной группе [20].

Полученные к настоящему времени данные клинических исследований свидетельствуют о значимом эндотелиотропном эффекте таурина. Так, при исследовании параметров жесткости магистральных артерий в ходе 16-недельной терапии препаратом Дибикор у пациентов с СД 2-го типа и ХСН отмечены положительное влияние препарата на показатели скорости распространения пульсовой волны (СПРВ), снижение индекса артериальной жесткости. СПРВ по сосудам эластического типа статистически значимо снизилась на 9% в группе пациентов, принимающих таурин, в сравнении со снижени-

ем на 6% в контрольной группе. Показатель соотношения СРПВм/СРПВэ (в артериях мышечного и эластического типов) увеличился в основной группе через 16 нед. лечения Дибикором на 1% ($p \leq 0,05$), в то время как в контрольной – снизился на 20% ($p \leq 0,05$). Жесткость крупных артерий достоверно уменьшилась на 9% только в группе, получавшей Дибикор. В составе комбинированной терапии таурин достоверно снижал число парадоксальных проб (по данным исходных показателей пробы с реактивной гиперемией у пациентов была отмечена патологическая вазоконстрикция, что отражает выраженное нарушение эндотелиальной функции). Полученный эффект препарата свидетельствует о благоприятном влиянии таурина на эластические свойства магистральных сосудов (табл. 1).

На фоне приема таурина отмечались статистически значимое повышение уровня оксида азота (NO) в крови и одновременное снижение секреции эндотелина-1 (ЭТ-1) [21].

При оценке плазменного компонента эндотелиальной функции сосудов у пациентов, принимавших таурин дополнительно 4 мес., наблюдалось достоверное увеличение уровня NO в крови с $23,8 \pm 2,3$ до $39,3 \pm 4,3$ мкмоль/л ($\Delta\% = 65,1$), и одновременно уменьшалась секреция ЭТ-1 в сыворотке крови с $1,9 \pm 0,06$ до $1,4 \pm 0,02$ пг/мл ($\Delta\% = -26,3$). Это свидетельствует о тенденции к нормализации баланса между вазодилаторами и вазоконстрикторами на фоне приема таурина. В контрольной группе пациентов (группа базисной терапии) в конце 16-недельной терапии также произошло увеличение уровня NO в крови с $25,1 \pm 2,2$ до $29,2 \pm 4,8$ мкмоль/л ($\Delta\% = 16,3$) и уменьшалась секре-

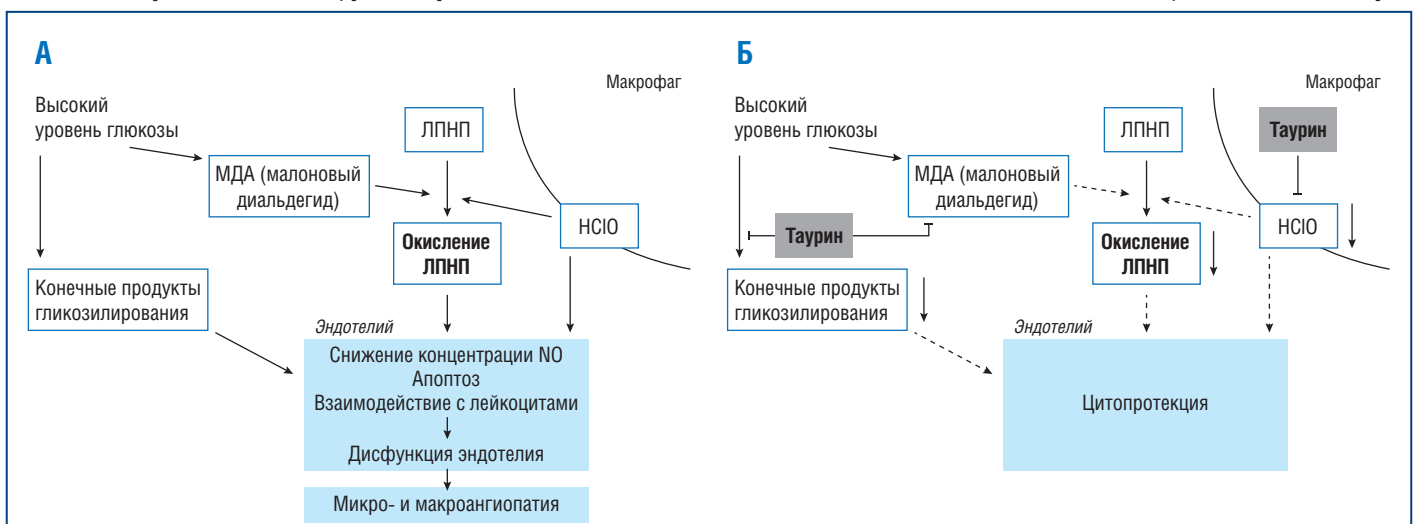


Рис. 2. Схематическое изображение возможных механизмов действия таурина по предупреждению дисфункции эндотелия, индуцируемой гипергликемией: А – без участия таурина, Б – с участием таурина [23]

ция ЭТ-1 в сыворотке крови с $1,7 \pm 0,04$ до $1,5 \pm 0,02$ пг/мл ($\Delta\% = -11,8$), однако различия недостоверны.

Сходные результаты были получены в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании М.А. Moloney et al. (2010) [22], которые показали, что 2-недельный прием таурина в дозе 1,5 г/сут молодыми мужчинами с СД 1-го типа сопровождается нормализацией показателей, характеризующих эндотелийзависимую вазодилатацию сосудов. В основе протективного действия таурина при дисфункции эндотелия при СД лежит целый ряд молекулярных механизмов (рис. 2) [23]. По мнению Т. Ito et al. (2012), тауринопосредованное снижение уровня конечных продуктов гликозилирования и модифицированных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) может быть одним из звеньев протективного действия таурина. Также таурин повышает биодоступность NO, снижая концентрацию гипохлористой кислоты (HClO), которая потребляет NO, предупреждая вазоконстрикцию и дисфункцию эндотелия. Кроме того, таурин может предупреждать взаимодействие между лейкоцитами и эндотелиальными клетками, а также активацию апоптоза эндотелиальных клеток, индуцируемую гипергликемией [23].

СД является не только независимым фактором риска возникновения сердечной недостаточности (СН), но и существенно ухудшает прогноз пациента с ХСН. Метаанализы рандомизированных клинических исследований SOLVD, RESOLVD, BEST, ALLHAT демонстрируют резкое увеличение частоты повторных госпитализаций и летальности как при клинически явной, так и при бессимптомной СН у пациентов с СД [24, 25]. По результатам исследования DIABHYCAR, ежегодная смертность пациентов с СД, у которых развилась ХСН, была в 12 раз выше, чем у больных СД без СН (соответственно 36,4 и 3,2%) [26]. Таурин был одобрен в Японии для лечения ХСН [27]. Как и другие препараты для лечения СН, таурин не только уменьшает общие симптомы ХСН (одышка при нагрузке и отеки), но и устраняет или уменьшает необходимость применения других препаратов для лечения СН, таких как дигоксин [27]. Отмеченные клинические эффекты связаны с мягким положительным инотропным действием, усилением натрийуреза и диуреза. Кроме того, как было отмечено выше, эффект таурина при ХСН, по-видимому, связан с уменьшением активности норадреналина и Ang II, которые способствуют формированию структурно-функциональных нарушений. Таурин представляет 50% всех свободных аминокислот в сердце. Известно, что его недостаточное поступление может сопровождаться уменьшением толщины стенки и сухого веса левого желудочка (ЛЖ), площади поперечного сечения миоцитов, изменять толщину задней стенки ЛЖ и геометрию желудочков. Отмечено формирование диастолической и систолической дисфункции ЛЖ. Кроме того, в эксперименте у таурин-дефицитных моделей активизировались процессы окислительного повреждения клеток [28, 29]. Клиническое плацебо-контролируемое исследование М. Ahmadian et al. (2017) [30] продемонстрировало, что прием таурина в дозе 1500 мг/сут в течение 2 нед. достоверно повышает толерантность к физической нагрузке, увеличивает дистанцию ходьбы пациента с ХСН. Сходные клинические результаты были получены М. Е. Стаценко и соавт. (2014, 2016) [21, 31], которые отметили, что на фоне 4-месячной терапии таурином (Дибикор 500 мг 2 р./сут, «ПИК-ФАРМА») пациентами с СД 2-го типа и ХСН ишемического генеза в составе комбинированной терапии толе-

Дибикор®

таурин

регулятор
обменных
процессов



оказывает нефропротекторное
и ангиопротекторное действия



снижает выраженность
микроальбуминурии



улучшает эндотелиальную
функцию и показатели
микроциркуляции



Форма выпуска:

таблетки 250 и 500 мг №60

Таурин включен в Национальные рекомендации ВНОК
«Кардиоваскулярная профилактика»

12.3. Гиполипидемическая терапия у пациентов с СД

рантность к физическим нагрузкам, по результатам теста 6-минутной ходьбы, достоверно увеличилась в обеих группах: на 38,5% — с $346,51 \pm 86,3$ м до $480,02 \pm 120,8$ м ($p < 0,05$) в основной группе и на 24,8% в контрольной группе — с $355,04 \pm 110,1$ м до $443,03 \pm 130,1$ м ($p < 0,05$), в то время как функциональный класс тяжести ХСН снизился на 18,2% и 16,1% соответственно. Достоверные различия между группами отсутствовали. По окончании исследования в группе пациентов, принимавших таурин, достоверно снизился уровень Nt-proBNP (натрийуретического гормона В типа N-концевой полипептид), отражающий степень тяжести ХСН у обследованных больных: на 28,9% в сравнении с 13,7% в группе базисной терапии ХСН (с $2160,28 \pm 430,6$ пг/мл до $1535,2 \pm 297,5$ пг/мл ($p < 0,05$) в основной группе и с $1940,29 \pm 340,2$ пг/мл до $1674,6 \pm 280,7$ пг/мл в контрольной ($p > 0,05$)). Различия между группами по данному показателю — на уровне статистической тенденции ($p = 0,07$). Кроме того, отмечено значимое увеличение фракции выброса ЛЖ у пациентов, перенесших ИМ [31].

Данные исследования S.W. Schaffer et al. (2016) позволяют предположить, что регулярный прием таурина может увеличить продолжительность эффективной работы миокарда, что связано с участием таурина в процессах энергетического обмена кардиомиоцита [32]. В исследовании T. Ito et al. (2014) показано, что мышцы с дефицитом таурина (TauTKO) демонстрируют формирование структурных дефектов и непереносимость физических нагрузок, что связано с нарушениями энергетического обмена, опосредованными дефицитом таурина и снижением уровня фосфатов в клетке [28].

Эпидемиологическое исследование ВОЗ CARDIAC показало, что потребление достаточного количества таурина с пищей коррелирует с уменьшением смертности пациентов с ИБС [33].

Таурин в профилактике и лечении микрососудистых осложнений сахарного диабета

Использование таурина при ДН. Почка является основным органом, который регулирует сбалансированное содержание таурина в организме путем корректировки его реабсорбции проксимальными канальцами. Изучение локализации таурина в почечной ткани иммуногистохимическими методами показало, что в норме таурин предпочтительно локализуется в мозговом (медуллярном) веществе почек, и именно такая его локализация способствует защитному эффекту таурина от повреждения почек при СД [34]. Таурин может влиять на несколько физиологических функций почек, включая почечный кровоток, гломерулярную фильтрацию и ее скорость, осморегуляцию, ионную реабсорбцию, секрецию и состав мочи [35].

Экспериментальные исследования свидетельствуют о выраженных нефропротективных свойствах таурина: отмечено снижение альбуминурии при ДН, уменьшение тяжести тубулоинтерстициального фиброза и клеточной гипертрофии, индуцируемые конечными продуктами гликозилирования в клетках канальцевого эпителия почек. Показано, что как антиоксидант таурин уменьшает экспрессию гемоксигеназы-1, уровень которой 16-кратно увеличивается при развитии ДН, блокирует индуцированную высоким уровнем глюкозы стимуляцию синтеза коллагена фибронектина и коллагена IV типа.

В качестве основного рецептора окисленного ЛПНП LOX-1 индуцирует молекулу адгезии лейкоцитов-1 (ICAM-1), что сопровождается уменьшением гистологического повреждения, снижает уровень провоспалительных цитокинов, TNF- α , IL-6 и IL-1b, уменьшает выраженность апоптоза клеток, участвуя в регуляторных путях внутриклеточного белкового фактора семейства Bcl-2 (Apoptosis regulator Bcl-2) и каспазы-9/3 [36–38].

Проведенные к настоящему времени клинические исследования отмечают значимые нефропротективные эффекты таурина (Дибикор, «ПИК-ФАРМА», Россия) при СД 2-го типа. В работе В.И. Петрова (2014) показано, что таурин при его назначении пациентам с СД 2-го типа в течение 4 нед. как дополнение к гипогликемизирующей терапии глибенкламидом или в качестве монотерапии способствует статистически значимому снижению уровня креатинина в сыворотке крови на 17,3% и 7,9% соответственно, уменьшению выраженности альбуминурии на 78% ($p < 0,01$) и 44,5% ($p < 0,05$) соответственно [39]. В исследовании М.Е. Стаценко с соавт. (2015) [40] установлено, что 16-недельный прием Дибикора в суточной дозе 1000 мг в составе комбинированной терапии (биспролол, периндоприл, диуретики — фуросемид или индапамид, спиронолактон, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, симвастатин, метформин и/или глибенкламид) 60 пациентами с СД 2-го типа и ХСН сопровождался уменьшением средних значений креатинина в крови на 14,3% в сравнении с 2,2% в группе базисной терапии. Отмечено достоверное снижение доли больных с повышенным содержанием креатинина в крови на 38,3% в сравнении с исходными показателями, в контрольной группе количество больных с гиперкреатинемией уменьшилось незначительно — на 9,9%. Терапия таурином в течение 16 нед. ассоциировалась с улучшением функционального состояния почек: процент больных с исходно сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) (< 60 мл/мин/1,73 м²) в этой группе уменьшился на 11,2%, тогда как в группе контроля этот показатель увеличился на 4,9%. Назначение таурина сопровождалось выраженным антипротеинурическим эффектом: снижение уровня микроальбуминурии (МАУ) составило 33,3% против 6,9% во 2-й и 1-й группах соответственно ($p < 0,05$) (табл. 2).

Сходные результаты были отмечены И.А. Бондарь с соавт. (2009) [41], которые показали, что прием таурина снижает выраженность альбуминурии. У 80% больных СД 2-го типа, включенных в исследование, была обнаружена альбуминурия $0,082 \pm 0,09$ г/сут. Через 12 нед. терапии Дибикором альбуминурия уменьшилась до $0,054 \pm 0,09$ г/сут ($p = 0,042$). Следует отметить, что нефропротективные свойства таурина могут быть опосредованы его вазопротективным действием на микрососудистое русло. Так, по данным М.Е. Стаценко с соавт. (2013) [42], большинство пациентов с СД 2-го типа и ХСН, включенных в исследование, имели патологические гиперемический (43%) и спастический типы микроциркуляции (27%). 16-недельный прием таурина в дополнение к базисной терапии ХСН и СД 2-го типа статистически значимо сопровождался уменьшением числа больных со спастическим гемодинамическим типом микроциркуляции (ГТМ) на 17%, при этом возросло число пациентов с нормоциркуляторным ГТМ [42].

Использование таурина при ДР. Таурин находится в высокой концентрации в наружной сетчатке, палочках, пигментном эпителии сетчатки и фоторецепторах [43], участвуя во многих аспектах гомеостаза сетчатки, посредством моду-

Таблица 2. Динамика показателей функционального состояния почек у больных с СД 2-го типа и ХСН [40]

Показатель	1-я группа (базисная терапия)		Δ, %	2-я группа (базисная терапия + таурин)		Δ, %	p
	исходно, %	16 нед., %		исходно, %	16 нед., %		
Креатинин крови, мкмоль/л	109,4±4,1	111,8±4,5	2,2	114,2±3,1	97,9±4,7	-14,3	<0,05
Больные с повышенным уровнем креатинина в крови, %	33,3	30,0	-9,9	43,3	26,7	-38,3	<0,05
СКФ (MDRD), мл/мин на 1,73 м ²	63,7±4,9	60,8±4,5	-4,6	61,6±5,3	65,7±5,2	6,7	НД
Больные с СКФ (MDRD) <60 мл/мин на 1,73 м ² , n (%)	48,4	50,8	4,9	45,6	40,5	-11,2	<0,05
MAU, мг/сут	242,1±12,7	223,1±14,5	-7,9	268,8±15,8	171,8±12,6	-36,1	<0,05
Больные с MAU >100 мг/сут, %	76,7	70,0	-6,9	80,0	53,3	-33,3	<0,05
β2-микроглобулин крови, мг/л	0,395±0,06	0,380±0,08	-3,8	0,465±0,07	0,458±0,06	-1,5	НД
Больные с уровнем β2-микроглобулинов в крови >0,3 мг/л, %	56,8	53,3	-7,6	66,7	63,3	-5,3	НД

ляции мембранных ионных каналов способствует передаче визуальных сигналов от сетчатки в мозг, а также имеет важное значение для регенерации поврежденных клеток сетчатки [44]. В исследовании I.M.E. Agouza (2017) [45] показано, что уровень таурина в сыворотке крови у пациентов с СД 2-го типа значимо снижен. При этом степень снижения его коррелировала с тяжестью ретинопатии. В этом же исследовании отмечено, что уровень креатинина в сыворотке крови и выраженность альбуминурии также нарастают по мере его дефицита. Авторы исследования предложили классификацию ДР в соответствии с уровнем таурина в сыворотке крови: его уровень ниже 40–50 ммоль/л является маркером развития диабетических микрососудистых осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, большое количество экспериментальных и клинических исследований, проведенных к настоящему времени, свидетельствуют о важной физиологической роли таурина и его дефицита в патогенезе развития диабетических микро- и макроангиопатий, контроле метаболических показателей у пациентов с СД. Полученные данные стимулируют к поиску новых терапевтических подходов в лечении этих пациентов. Так, в работе К.Г. Рандуа (2015) [46] предлагается использовать таурин в сочетании с метформинном как один из компонентов терапии пациентов с СД 2-го типа в качестве профилактики развития и прогрессирования микро- и макроангиопатий.

Безусловно, важный вклад таурина в профилактику и лечение диабетических макро- и микроангиопатий опосредован доказанной возможностью коррекции метаболических расстройств, играющих важную роль в их развитии. Доказано его гипогликемизирующее [47–52], гиполипидемическое [4, 53–56], антиоксидантное действие [57–61]. Все клинические исследования, проведенные к настоящему времени, подтвердили вышеуказанные эффекты таурина [21, 40, 62–78]. ▲

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. № 20 (1). С. 13–41 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes in the Russian Federation: a clinical and statistical analysis of the Federal register of diabetes // Сахарный диабет. 2017. № 20 (1). С. 13–41 (in Russian)].
2. Lambert I.H., Kristensen D.M., Holm J.B., Mortensen O.H. Physiological role of taurine — from organism to organelle // Acta Physiol. 2015. Vol. 213. P. 191–212.
3. De la Puerta C., Arrieta F.J., Balsa J.A. et al. Taurine and glucose metabolism: a review // Nutr Hosp. 2010. № 25. P. 910–919.

4. Militante J.D., Lombardini J.B. Dietary taurine supplementation: hypolipidemic and antiatherogenic effects // Nutrition Research. 2004. Vol. 24. P. 787–801.
5. Putnam K., Shoemaker R., Yiannikouris F., Cassis L.A. The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012. Vol. 302. P. 1219–1230.
6. Ideishi M., Miura S., Sakai T., Sasaguri M. et al. Taurine amplifies renal kallikrein and prevents salt-induced hypertension in Dahl rats // J Hypertens. 1994. Vol. 12. P. 653–661.
7. Hano T., Kasano M., Tomari H., Iwane N. Taurine suppresses pressor response through the inhibition of sympathetic nerve activity and the improvement in baro-reflex sensitivity of spontaneously hypertensive rats // Adv Exp Med Biol. 2009. Vol. 643. P. 57–63.
8. Chen W., Guo J., Zhang Y.Z., Zhang J. The beneficial effects of taurine in preventing metabolic syndrome // Food Funct. 2016. 33 p. doi: 10.1039/C5FO01295C.
9. Rosa F.T., Freitas E.C., Deminice R., Jordao A.A. et al. Oxidative stress and inflammation in obesity after taurine supplementation: a double-blind, placebo-controlled study // Eur. J. Nutr. 2014. Vol. 53. P. 823–830.
10. Merheb M., Daher R.T., Nasrallah M., Sabra R. et al. Taurine intestinal absorption and renal excretion test in diabetic patients: a pilot study // Diabetes Care. 2007. Vol. 30. P. 2652–2654.
11. Yamori Y., Liu L., Ikeda K., Miura A. et al. Distribution of twenty-four hour urinary taurine excretion and association with ischemic heart disease mortality in 24 populations of 16 countries: results from the WHO-CARDIAC study // Hypertens Res. 2001. Vol. 24. P. 453–457.
12. 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. Vol. 1 (17 Suppl). P. 21.
13. Sagara M., Murakami S., Mizushima S., Liu L. et al. Taurine in 24-hour urine is inversely related to cardiovascular risks in middle aged subjects of 50 populations in the world // Adv. Exp. Med. Biol. 2015. Vol. 803. P. 623–636.
14. Sirdah M.M. Protective and therapeutic effectiveness of taurine in diabetes mellitus: A rationale for antioxidant supplementation // Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2015. Vol. 9 (1). P. 55–64.
15. Takashi L., Stephen S., Junichi A. The effect of taurine on chronic heart failure: actions of taurine against catecholamine and angiotensin II // Amino Acid. 2014. Vol. 46 (1). P. 111–119.
16. Chao J., Chao L. Kallikrein-kinin in stroke, cardiovascular and renal disease // Exp Physiol. 2005. Vol. 90. P. 291–298.
17. Mizushima S., Nara Y., Sawamura M., Yamori Y. Effects of oral taurine supplementation on lipids and sympathetic nerve tone // Adv Exp Med Biol. 1996. Vol. 403. P. 615–622.
18. Abebe W., Mozaffari M.S. Effect of taurine deficiency on adenosine receptor-mediated relaxation of the rat aorta // Vascu Pharmacol. 2003. Vol. 40 (4). P. 219–228.
19. Sun Q., Wang B., Li Y., Sun F. et al. Taurine Supplementation Lowers Blood Pressure and Improves Vascular Function in Prehypertension: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study // Hypertension. 2016. Vol. 67 (3). P. 541–549.
20. Адамчик А.С., Крючкова И.В. Возможности коррекции нарушений углеводного обмена и суточного профиля артериального давления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом // Фарматека. 2009. № 15. С. 81–85 [Adamchik A.S., Kryuchkova I.V. Vozmozhnosti korrektsii narushenij uglevodnogo obmena i sutochnogo profilya arterial'nogo davleniya u pacientov s khronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'yu i metabolicheskim sindromom // Farmateka. 2009. № 15. С. 81–85 (in Russian)].
21. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н., Винникова А.А. Эндотелиопротекторные свойства таурина у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016. № 15 (2). С. 38–44 [Stacenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N., Vinnikova A.A. Endoteliotropny'e svojstva taurina u bol'ny'x s khronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'yu i saxarnym диабетом 2 типа // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2016. № 15 (2). P. 38–44 (in Russian)].
22. Moloney M.A., Casey R.G., O'Donnell D.H. et al. Two weeks taurine supplementation reverses endothelial dysfunction in young male type 1 diabetics // Diabetes and Vascular Disease Research. 2010. Vol. 7 (4). P. 300–310.
23. Ito T., Schaffer S.W., Azuma J. The potential usefulness of taurine on diabetes mellitus and its complications // Amino Acids. 2012. Vol. 42. P. 1529–1539.

24. Kamalesh M., Cleophas T.J. Heart failure due to systolic dysfunction and mortality in diabetes: pooled analysis of 39,505 subjects // *J. Card. Fail.* 2009. Vol. 15 (4). P. 305–309.
25. Masoudi F.A., Inzucchi S.E. Diabetes mellitus and heart failure: epidemiology, mechanisms, and pharmacotherapy // *Am. J. Cardiol.* 2007. Vol. 99 (4A). P. 113B–132B.
26. Vaur L., Gueret P., Lievre M. et al. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) study // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26 (3). P. 855–860.
27. Azuma J., Sawamura A., Awata N. Usefulness of taurine in chronic congestive heart failure // *Jpn. Circ. J.* 1992. Vol. 56. P. 95–99.
28. Ito T., Yoshikawa N., Schaffer S.W., Azuma J. Tissue taurine depletion alters metabolic response to exercise and reduces running capacity in mice // *J. Amino Acids.* 2014. 964680.
29. Pansani M.C., Azevedo P.S., Rafacho B.P.M. et al. Atrophic Cardiac Remodeling Induced by Taurine Deficiency in Wistar Rats // *PLoS ONE* 2012. Vol. 7 (7). e41439. doi:10.1371/journal.pone.0041439
30. Ahmadian M., Roshan D., Ashurpore E. Taurine supplementation improves functional capacity, myocardial oxygen consumption and electrical activity in heart failure // *J. Diet. Suppl.* 2017. Vol. 14. P. 422–432.
31. Стаценко М.Е., Винникова А.А., Шилина Н.Н., Ронская А.М. Возможности Дибикора в коррекции метаболических и сосудистых нарушений у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа // *Фарматека.* 2014. № 4. С. 33–40 [Staczenko M.E., Vinnikova A.A., Shilina N.N., Ronskaya A.M. Vozmozhnosti Dibikora v korrekczii metabolicheskikh i sosudisty'kh narushenij u bol'ny'kh khronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'yu i sakharny'm diabetom 2 tipa // *Farmateka.* 2014. № 4. S. 33–40 (in Russian)].
32. Schaffer S.W., Shimada-Takaura K., Jong C.J. et al. Impaired energy metabolism of the taurine-deficient heart // *Amino Acids.* 2016. Vol. 48. P. 549–558.
33. Yamori Y., Liu L., Ikeda K., Miura A. et al. Distribution of twenty-four hour urinary taurine excretion and association with ischemic heart disease mortality in 24 populations of 16 countries: results from the WHO-CARDIAC study // *Hypertens. Res.* 2001. Vol. 24. P. 453–457.
34. Trachtman H., Lu P., Sturman J.A. Immunohistochemical localization of taurine in rat renal tissue: studies in experimental disease states // *J. Histochem Cytochem.* 1993. Vol. 41. P. 1209–1216.
35. Chesney R.W., Patters A.B., Han X. Taurine and the kidneys. In: El Idrissi A., L'Amoreaux W. (eds). *Taurine in health and disease.* 2011. Transworld Research Network, Kerala.
36. Xiaobin H., Russell W. Chesney. The role of taurine in renal disorders // *Amino Acids.* 2012. 15. doi: 10.1007/s00726-012-1314-y.
37. Wang L., Zhang L., Yu Y. et al. The Protective Effects of Taurine against Early Renal Injury in STZ-Induced Diabetic Rats, Correlated with Inhibition of Renal LOX-1-Mediated ICAM-1 Expression // *Renal Failure.* 2008. Vol. 30 (8). P. 763–771.
38. Lin S., Yang J., Wu G. et al. Preventive effect of taurine on experimental type II diabetic nephropathy // *Journal of Biomedical Science.* 2010. Vol. 17 (Suppl. 1). P. 46.
39. Петров В.И., Наумов В.В. Опыт применения таурина при лечении больных сахарным диабетом 2 типа // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2014. № 1. С. 44–53 [Petrov V.I., Naumov V.V. Opy't primeneniya taurina pri lechenii bol'ny'x sakharny'm diabetom 2 tipa // *E'ndokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2014. № 1. S. 44–53 (in Russian)].
40. Стаценко М.Е., Шилина Н.Н., Винникова А.А. Органопротекторные и метаболические эффекты таурина при терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа // *Consilium Medicum.* 2014. Т. 16. № 3. С. 6–11 [Staczenko M.E., Shilina N.N., Vinnikova A.A. Organoprotekturnyye i metabolicheskiye efekty taurina pri terapii bol'nykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu i sakharnym diabetom 2 tipa // *Consilium Medicum.* 2014. T. 16. № 3. S. 6–11 (in Russian)].
41. Бондарь И.А., Щабельникова О.Ю., Алина А.П. Антиоксидант Дибикор в лечении сосудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа // *Проблемы эндокринологии.* 2009. № 55 (2). С. 41–45 [Bondar' I.A., Shhabel'nikova O.Yu., Alina A.P. Antioksidant Dibikor v lechenii sosudisty'x oslozhnenij sakharnogo diabeta 2-go tipa // *Problemy e'ndokrinologii.* 2009. № 55 (2). S. 41–45 (in Russian)].
42. 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 // *Сердечная недостаточность.* 2013. № 14 (6). С. 347–353 [Staczenko M.E., Vinnikova A.A., Ronskaya A.M., Shilina N.N. Taurin v terapii khronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti i sakharnogo diabeta 2 tipa: vliyaniye na mikroirkulyaciyu i e'lasticheskiye svoystva magistral'ny'x sosudov // *Serdechnaya nedostatochnost'.* 2013. № 14 (6). 347–353 (in Russian)].
43. Marc R.E., Cameron D. A molecular phenotype atlas of the zebra fish retina // *J Neurocytol.* 2001. Vol. 30. P. 593–654.
44. Lima L., Cubillos S. Taurine might be acting as atrophic factor in the retina by modulating phosphorylation of cellular proteins // *Neurosci Res.* 1998. Vol. 53. P. 337–384.
45. Agouza I.M.E., Saad A.H., Mahfouz A.A., Hamdy K. Serum Taurine Level in Relation to Ophthalmoscopic Examination as Early Marker for Diabetic Retinopathy // *Clin Med Biochemistry* 2017. Vol. 3. P. 124. doi: 10.4172/2471-2663.1000124.
46. Pandya K.G., Budhram R., Clark G.J., Lau-Cam C.A. Taurine can enhance the protective actions of metformin against diabetes-induced alterations adversely affecting renal function // *Adv Exp Med Biol.* 2015. Vol. 803. P. 227–250.
47. Maturo J., Kulakowski E.C. Taurine binding to the purified insulin receptor // *Biochem Pharmacol.* 1988. Vol. 37 (19). P. 3755–3760.
48. Nandhini A.T., Anuradha C.V. Taurine modulates kallikrein activity and glucose metabolism in insulin resistant rats // *Amino Acids.* 2002. Vol. 22. № 1. P. 27–38.
49. Franconi F., Di Leo M.A., Bennardini F., Ghirlanda G. Is a taurine beneficial in reducing risk factors for diabetes mellitus? // *Neurochem Res.* 2004. Vol. 29. P. 143–150.
50. Park E.J., Bae J.H., Kim S.Y. et al. Inhibition of ATP-sensitive K⁺ channels by taurine through a benzamido-binding site on sulfonylurea receptor 1 // *Biochem Pharmacol.* 2004. Vol. 67. P. 1089–1096.
51. Carneiro E.M., Latorraca M.Q., Araujo E. et al. Taurine supplementation modulates glucose homeostasis and islet function // *J Nutr Biochem.* 2009. Vol. 20 (7). P. 503–511.
52. Wu N., Lu Y., He B. et al. Taurine prevents free fatty acid-induced hepatic insulin resistance in association with inhibiting JNK1 activation and improving insulin signaling in vivo // *Diabetes Res Clin Pract.* 2010. Vol. 90. P. 288–296.
53. Yokogoshi H., Mochizuki H., Nanami K. et al. Dietary taurine enhances cholesterol degradation and reduces serum and liver cholesterol concentrations in rats fed a high-cholesterol diet // *J Nutr.* 1999. Vol. 129. P. 1705–1712.
54. Murakami S., Kondo Y., Toda Y. et al. Effect of taurine on cholesterol metabolism in hamsters: up-regulation of low density lipoprotein (LDL) receptor by taurine // *Life Sci.* 2002. Vol. 70. P. 2355–2366.
55. Yamamoto K., Yoshitama A., Sakono M. et al. Dietary taurine decreases hepatic secretion of cholesterol ester in rats fed a high-cholesterol diet // *Pharmacology.* 2000. Vol. 60. P. 27–33.
56. Yanagita T., Han S.Y., Hu Y. et al. Taurine reduces the secretion of apolipoprotein B100 and lipids in HepG2 cells // *Lipids Health Dis.* 2008. Vol. 7. P. 38.
57. Jong C.J., Azuma J., Schaffer S. Mechanism underlying the antioxidant activity of taurine: prevention of mitochondrial oxidant production // *Amino Acids.* 2012. Vol. 42(6). P. 2223–2232.
58. Güler H., Özgünes H., Saygin E., Ercal N. Antioxidant effect of taurine against lead-induced oxidative stress // *Arch Environ Contam Toxicol.* 2001. Vol. 41 (4). P. 397–402.
59. Schaffer S., Azuma J., Mozaffari M. Role of antioxidant activity of taurine in diabetes // *Can J Physiol Pharmacol.* 2009. Vol. 87 (2). P. 91–99.
60. McLeay Y., Stannard S., Barnes M. The Effect of Taurine on the Recovery from Eccentric Exercise-Induced Muscle Damage in Males // *Antioxidants.* 2017. Vol. 6(4). P. 79. doi: 10.3390/antiox6040079.
61. Schaffer S., Kim H.W. Effects and Mechanisms of Taurine as a Therapeutic Agent // *Biomol. Ther (Seoul).* 2018. Vol. 26 (3). P. 225–241.
62. Крючкова И.В., Адамчик А.С. Возможности коррекции углеводного обмена при метаболическом синдроме // *Рос. кардиол. журн.* 2009. Т. 76 (2). С. 38–42 [Kryuchkova I.V., Adamchik A.S. Vozmozhnosti korrekczii uglevodnogo obmena pri metabolicheskomo sindrome // *Ros. kardiolog. zhurn.* 2009. T. 76 (2). S. 38–42 (in Russian)].
63. Мкртумян А.М., Подачина С.В., Петраченко В.В. Дибикор — эффективное и безопасное средство для лечения сахарного диабета // *Эффективная фармако-терапия в эндокринологии.* 2008. № 2. С. 34–39 [Mkrtyumyan A.M., Podachina S.V., Petrachenko V.V. Dibikor — e'ffektivnoe i bezopasnoe sredstvo dlya lecheniya sakharnogo diabeta // *E'ffektivnaya farmakoterapiya v e'ndokrinologii.* 2008. № 2. S. 34–39 (in Russian)].
64. Кудинов В.И., Золотарева Н.В., Шульга Ю.В. Изучение клинической эффективности Дибикора при сахарном диабете II типа // *Фармация. Главный врач.* 2007. Т. 9 (1). С. 17–18 [Kudinov V.I., Zolotareva N.V., Shul'ga Yu.V. Izuchenie klinicheskoy e'ffektivnosti Dibikora pri sakharnom diabete II tipa // *Farmaciya. Glavny'j vrach.* 2007. T. 9(1). S. 17–18 (in Russian)].
65. 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. С. 126–129 [Severina T.I., Popkova E.N., Trel'skaya N.Yu., Emel'yanov V.V. Klinicheskaya i metabolicheskaya e'ffektivnost' preparata Dibikor u bol'ny'x sakharny'm diabetom 2 tipa // *Farmateka.* 2011. № 5. S. 126–129 (in Russian)].
66. Мановицкая А.В. Клинические эффекты применения таурина у больных с метаболическим синдромом // *Вопр. питания.* 2011. Т. 80 (3). С. 57–61 [Manoviczkaya A.V. Klinicheskiye e'ffekty primeneniya taurina u bol'ny'x s metabolicheskim sindromom // *Vopr. pitaniya.* 2011. T. 80 (3). S. 57–61 (in Russian)].
67. Кочергина И.И., Доскина Е.В., Аметов А.С. Лантус и Дибикор в лечении сахарного диабета 2-го типа // *Ремедиум.* 2010. С. 30–31 [Kochergina I.I., Doskina E.V., Ametov A.S. Lantus i Dibikor v lechenii sakharnogo diabeta 2-go tipa // *Remedium. Sent.* 2010. S. 30–31 (in Russian)].
68. Адамчик А.С., Крючкова И.В., Рубан Г.М., Благодырева Ю.А. Новые возможности медикаментозного лечения диастолической формы хронической сердечной недостаточности // *Рос. кардиол. журн.* 2010. Т. 84 (4). С. 127–129 [Adamchik A.S., Kryuchkova I.V., Ruban G.M., Blagody'reva Yu.A. Novy'e vozmozhnosti medikamentoznogo lecheniya diastolicheskoy formy' khronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti // *Ros. kardiolog. zhurn.* 2010. T. 84 (4). S. 127–129 (in Russian)].
69. Перцева Т.А., Перцева Н.О., Мищенко Н.А., Братусь Е.В. Новые возможности метаболической терапии пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа // *Клиническая медицина.* 2011. Т. XVI/2. С. 1–7 [Perceva T.A., Perceva N.O., Mishchenko N.A., Bratus' E.V. Novyye vozmozhnosti metabolicheskoy terapii pacientov s sakharnym diabetom 1 i 2 tipa // *Klinichnaya medicina.* 2011. T. XVI/2. S. 1–7 (in Russian)].
70. Аметов А.С., Кочергина И.И., Елизарова Е.П. Опыт применения Дибикора при сахарном диабете 2 типа // *Пробл. эндокринологии.* 2007. Т. 53 (4) [Ametov A.S., Kochergina I.I., Elizarova E.P. Opy't primeneniya Dibikora pri sakharnom diabete 2 tipa // *Probl. e'ndokrinol.* 2007. T. 53 (4) (in Russian)].
71. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш. Опыт применения Дибикора при сахарном диабете 2 типа // *Сахарный диабет.* 2007. № 1. С. 1–3 [Shestakova M.V., Chugunova L.A., Shamxalova M. Sh. Opy't primeneniya Dibikora pri sakharnom diabete 2 tipa // *Saxarny'j diabet.* 2007. № 1. S. 1–3 (in Russian)].
72. Ворохобина Н.В., Кузнецова А.В. Применение Дибикора у больных сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом // *Рус. мед. журн. Эндокринология.* 2010. Т. 18 (28). С. 1–4 [Voroxobina N.V., Kuznecova A.V. Primeneniye Dibikora u bol'ny'x sakharny'm diabetom 2 tipa i metabolicheskim sindromom // *Rus. med. zhurn. E'ndokrinologiya.* 2010. T. 18 (28). S. 1–4 (in Russian)].
73. Кириченко Д.А. Применение препарата Таурин в комплексной терапии кардиоваскулярной и гастроинтерстициальной форм диабетической автономной нейропатии при сахарном диабете 2 типа // *Сибир. мед. журн.* 2007. № 6. С. 15–17 [Kirichenko D.A. Primeneniye preparata Taurin v kompleksnoj terapii kardiovaskulyarnoj i gastrointersticial'noj form diabeticheskoy avtonomnoj nejropatii pri sakharnom diabete 2 tipa // *Sibir. med. zhurn.* 2007. № 6. S. 15–17 (in Russian)].

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