

Перспективы использования фармакологических эффектов таурина в комплексной терапии пациентов с сахарным диабетом типа 2

Е.В.Ших^{✉1}, Г.И.Городецкая²

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1;

²ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России. 127051, Россия, Москва, Петровский б-р, д. 8

Развитие сахарного диабета (СД) негативно сказывается на состоянии печени, нарушая обмен белков, аминокислот, жиров и других веществ в гепатоцитах, что, в свою очередь, предрасполагает к развитию неалкогольной жировой болезни печени. Лечение, проводимое с применением пероральных гипогликемических лекарственных средств, также может оказывать негативное влияние на функциональное состояние печени. В ряде случаев применяется комбинированное назначение лекарств, что связано с недостаточной эффективностью монотерапии и/или наличием у пациента нескольких заболеваний, особенно у людей старшей возрастной группы. Полипрагмазия является одним из факторов, повышающих гепатотоксичность применяемых лекарственных препаратов.

Таким образом, не только этиология и патогенез СД, но и применяемая комплексная длительная многокомпонентная фармакотерапия требуют как можно более раннего назначения гепатопротекторов для предупреждения функционально значимых нарушений функции печени у пациентов с СД. Перспективными в этом плане являются препараты метаболического типа действия. Данные литературы и экспериментальных исследований позволяют предположить целесообразность применения в комплексной терапии СД серосодержащей аминокислоты таурин, которая обладает и гепатопротекторным, и гипогликемическим эффектом.

Ключевые слова: таурин, гепатопротектор, сахарный диабет, комплексная терапия.

✉ chih@mail.ru

Для цитирования: Ших Е.В., Городецкая Г.И. Перспективы использования фармакологических эффектов таурина в комплексной терапии пациентов с сахарным диабетом типа 2. Consilium Medicum. 2015; 17 (4): 62–67.

The prospects of using the pharmacological effects of taurine in the treatment of patients with diabetes mellitus type 2

E.V.Shih^{✉1}, G.I.Gorodetskaya²

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2;

²Scientific Center for Expertise of Pharmaceuticals for Medical Use of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127051, Russian Federation, Moscow, Petrovskii b-r, d. 8

The development of diabetes mellitus (DM) affects liver, disrupts the protein metabolism, amino acids, fats and other substances in hepatocytes, and predisposes to the non-alcoholic fatty liver disease. The treatment using oral hypoglycemic drugs can also make negative effect on the functional state of the liver. In some cases the combined drug treatment is prescribed, because of low efficacy of monotherapy and/or the presence of a patient with several diseases, particularly concerning the older people. Polypharmacy is one of the factors increasing the hepatotoxicity of drugs.

Thus, not only the etiology and pathogenesis of the DM but also the application of complex long-term multi-component drug therapy requires the early hepatoprotectors application to prevent significant functional disorders of the liver in patients with DM. The drugs possessing metabolic type of action are advantageous now. The literature and experimental studies data let us suggest the reasonability of the complex therapy application using taurine – the sulfur-containing amino acids, in patients with DM, which possess the hepatoprotective, and hypoglycemic effect.

Key words: taurine, hepatoprotector, diabetes mellitus, complex therapy.

✉ chih@mail.ru

For citation: Shih E.V., Gorodetskaya G.I. The prospects of using the pharmacological effects of taurine in the treatment of patients with diabetes mellitus type 2. Consilium Medicum. 2015; 17 (4): 62–67.

Нарушения функции печени при сахарном диабете и лекарственная терапия

В основе патогенеза сахарного диабета (СД) лежат три эндокринных дефекта: нарушение продукции инсулина, инсулинорезистентность и нарушенный ответ печени на инсулин, не приводящий к торможению глюконеогенеза. Согласно последним оценкам поражения печени – одна из наиболее частых патологий при СД. Криптогенный цирроз печени, в том числе обусловленный СД, стал третьим ведущим показанием к трансплантации печени в развитых странах. Одной из частых причин смертности, связанной с СД типа 2, являются заболевания печени. В популяционном исследовании Verona Diabetes Study цирроз печени находится на 4-м месте среди причин летальных исходов СД (4,4% от количества смертей). В другом проспективном когортном исследовании частота цирроза печени как причины летального исхода больных СД составила 12,5% [1].

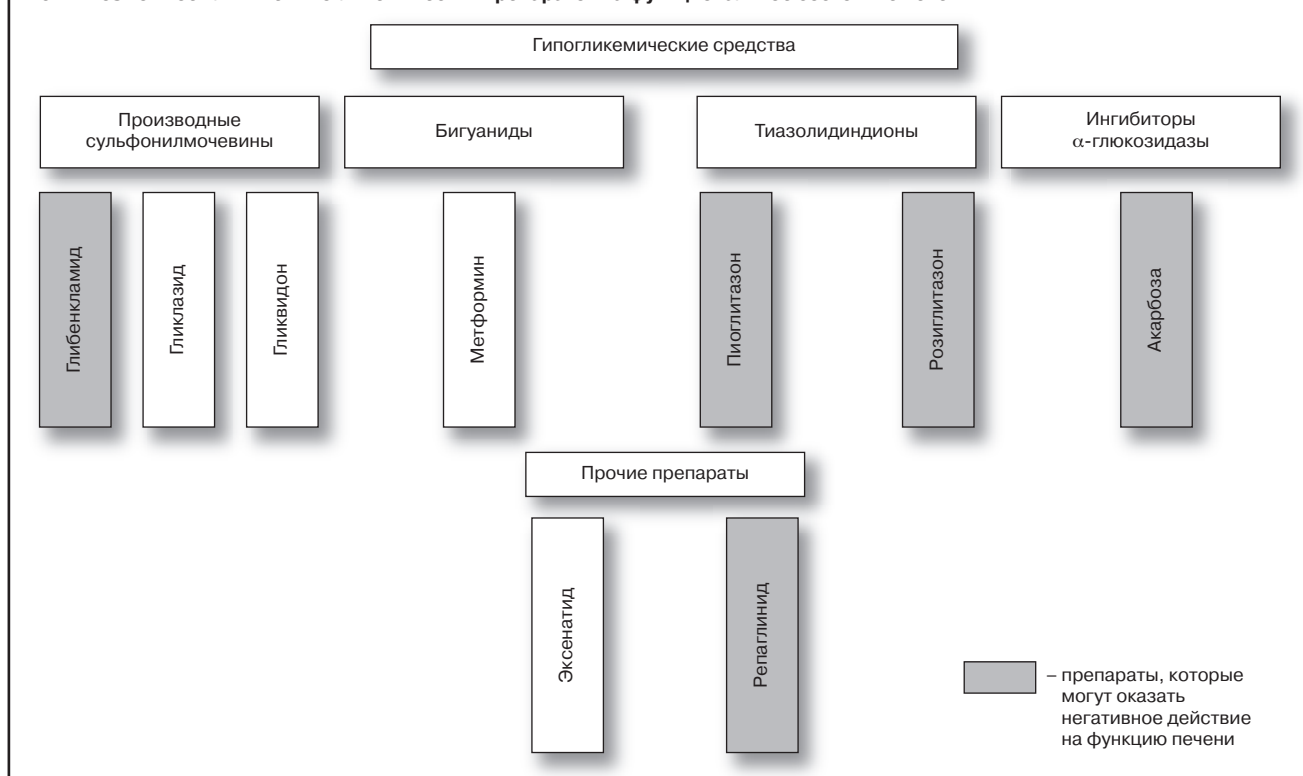
Развитие СД негативно сказывается на состоянии печени, нарушая обмен белков, аминокислот, жиров и других веществ в гепатоцитах, что, в свою очередь, предрасполагает к развитию хронических заболеваний печени.

Долгие годы для определения поражений печени при СД использовали различную терминологию, которая включала

такие понятия, как «диабетическая гепатопатия», «жировой гепатоз», «жировая дистрофия печени». Однако в последние годы в связи с улучшением понимания механизмов формирования и прогрессирования изменений в печени при СД закрепился термин «неалкогольная жировая болезнь печени», объединяющий понятия «неалкогольный стеатоз» и «неалкогольный стеатогепатит», имеющие общие признаки с синдромом инсулинорезистентности и отражающие этапы развития патологического процесса [2].

С другой стороны, само лечение, проводимое с применением пероральных гипогликемических лекарственных средств (ЛС), может оказывать негативное влияние на функциональное состояние печени (рис. 1). Так, согласно инструкции по медицинскому применению (Регистр лекарственных средств России) глибенкламид может вызывать повышение активности «печеночных» трансаминаз, гепатит; гликлазид – желтуху (крайне редко); пиоглитазон – повышение активности аланинаминотрансферазы и креатининфосфокиназы как при использовании в монотерапии, так и в комбинации с метформинном и с производными сульфонилмочевины, описаны также единичные случаи летальных исходов, однако наличие причинно-следственной связи не установлено; акарбоза – уве-

Рис. 1. Возможное влияние гипогликемических препаратов на функциональное состояние печени.



личение уровня трансаминаз (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы), желтуху, гепатит (в единичных случаях – фульминантный с летальным исходом); репаглинид в отдельных случаях – нарушение функции печени (транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз), в очень редких случаях сообщалось о тяжелых нарушениях функции печени, однако причинно-следственная связь с репаглинидом установлена не была. На представленной схеме-классификации гипогликемических средств лекарственные препараты, которые могут оказать негативное действие на функцию печени, выделены серым цветом. Известным является факт, что гепатотоксическое действие троглитазона, которое не было выявлено в доклинических токсикологических исследованиях, но проявилось при использовании препарата в клинике, заставило отказаться от его применения в медицинской практике.

В современной клинической практике широко распространено комбинированное применение лекарств, что связано с недостаточной эффективностью монотерапии и/или наличием у пациента нескольких заболеваний, особенно у людей старшей возрастной группы. Известно, что около 80% пожилых людей страдают хроническими заболеваниями. В Великобритании при исследовании репрезентативной выборки из людей старше 65 лет выяснилось, что 70% из них были назначены лекарства. В среднем на 1 человека приходилось 2,8 назначенного лекарства. Почти каждое третье назначение было признано «фармакологически небеспорным». В Италии 40% людей старше 70 лет ежедневно принимают 4–6 лекарств, а 12% – больше 9. И в Великобритании, и в США пожилые люди потребляют не менее 30% всех назначаемых лекарств. В США средний человек старше 65 лет получает 10,7 нового и возобновляемого рецепта в год. По результатам анализа историй болезни в крупных стационарах полипрагмазия выявлена в 25% случаев. Из них более 10 препаратов одновременно получали 2% пациентов, 7 и более препаратов – 15% пациентов, 5 и более препаратов – 7% пациентов [3].

Полипрагмазия является одним из факторов, повышающих гепатотоксичность применяемых лекарственных

препаратов. Крупное исследование, посвященное проблеме взаимодействия ЛС, было проведено в Швеции. По задумке авторов, исследование должно было ответить на вопрос: существует ли зависимость между количеством назначаемых лекарственных препаратов и частотой развития потенциальных лекарственных взаимодействий в популяции пожилых пациентов? Это крупномасштабное исследование, охватившее 2/3 пожилого населения Швеции, позволило научно подтвердить необходимость тщательного мониторинга фармакотерапии пожилых пациентов и пациентов старческого возраста в связи высокой вероятностью развития лекарственных взаимодействий [4].

Основные механизмы взаимодействий лекарств связаны с изменением их фармакокинетики или фармакодинамики. Есть данные о взаимосвязи между изоферментами цитохрома P450, принимающими участие в метаболизме ЛС, и развитием лекарственных поражений печени. Последние чаще вызывают ЛС, подвергающиеся биотрансформации с участием CYP2C9 (пероральные гипогликемические ЛС) и CYP2C19, чем CYP3A и CYP2D6 [5].

Некоторые препараты могут изменять гепатотоксический потенциал других ЛС путем индукции или ингибирования ферментов цитохрома P450, что приводит к накоплению токсичных метаболитов [6].

Таким образом, гепатотоксичность ЛС, особенно при длительном приеме и назначении в комбинации с другими лекарственными препаратами, не всегда обусловлена его прямой органотоксичностью. Потенциально гепатотоксичным можно считать практически любое ЛС, так как повреждающий эффект может быть связан с дозой, путем введения препарата, длительностью применения, индивидуальными особенностями организма и т.д. Печень – это орган, в котором происходит I и II фаза метаболизма лекарственных препаратов, в результате чего могут образовываться токсичные промежуточные продукты и свободные радикалы, повреждающие печень. Не все лекарственные препараты способны метаболизироваться через систему печеночных ферментов, подвергаясь дальнейшей биотрансформации. К настоящему времени изучены и иные механизмы повреждения печени при приеме ле-

карственных препаратов, например механизм иммунной гепатотоксичности. Лекарственное вещество или его метаболит могут оказаться гаптенем для белков печеночной паренхимы, вызывая ее иммунное повреждение. В целом ЛС могут вызывать поражение печени вследствие как прямого токсического (обычно предсказуемого и дозозависимого), так и токсико-иммунологического (идиосинкразического), или аллергического, типов воздействий [7].

По патогенезу повреждения печени можно разделить на цитотоксические, которые проявляются некрозом, стеатозом, канцерогенезом, и холестатические, которые проявляются нарушением секреции желчи, развитием желтухи. Стеатоз является наиболее ранним проявлением гепатотоксичности. В основе инициации стеатоза лежат следующие механизмы: нарушение синтеза белка в клетках печени; нарушение процессов конъюгации триглицеридов с белками и образования липопротеинов низкой плотности; повреждение механизмов транспорта липопротеинов через клеточные мембраны; угнетение синтеза фосфолипидов; нарушение окисления жирных кислот в митохондриях; нарушение биоэнергетики в клетках, необходимых для осуществления синтеза белка и фосфолипидов.

Таким образом, не только этиология и патогенез СД, но и применяемая комплексная длительная многокомпонентная фармакотерапия требуют как можно более раннего назначения гепатопротекторов для предупреждения функционально значимых нарушений функции печени у пациентов с СД.

В последние годы помимо традиционных специфических средств в лечении СД и гипергликемических состояний стали шире применять в комплексном подходе препараты метаболического типа действия. К таким препаратам можно отнести серосодержащую аминокислоту таурин, которая обладает широким спектром многокомпонентного биологического действия: гепатопротекторного, кардиопротекторного и антигипоксического, индуцирует снижение содержания глюкозы в крови, проявляя, таким образом, гипогликемические свойства.

Механизмы гепатопротекторного действия таурина

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

ЛС, применяемые для лечения заболеваний печени, обладают разными фармакологическими механизмами защитного действия. Гепатопротекторное действие большинства препаратов связывают с ингибированием ферментативного перекисного окисления липидов, их способностью нейтрализовать различные свободные радикалы, оказывая при этом антиоксидантный эффект. Другие препараты являются строительным материалом липидного слоя клеток печени, оказывают мембраностабилизирующий эффект и восстанавливают структуру мембран гепатоцитов. Третьи – индуцируют микросомальные ферменты печени, повышают скорость синтеза и активность этих ферментов, способствуют усилению биотрансформации веществ, активируют метаболические процессы, что способствует быстрому выведению из организма чужеродных токсичных соединений. Четвертые – обладают широким спектром биологической активности, содержат

комплекс витаминов и незаменимых аминокислот, повышают устойчивость организма к воздействию неблагоприятных факторов, уменьшают токсические эффекты, в том числе и после принятия алкоголя и др. [8].

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

Во второй половине XX в. в научной литературе было опубликовано большое количество работ, посвященных эффектам таурина. Благоприятное лечебное действие было обнаружено при сердечно-сосудистых заболеваниях, гликозидных интоксикациях, гиперхолестеринемии, заболеваниях печени, в том числе лекарственных, алкоголизме [9].

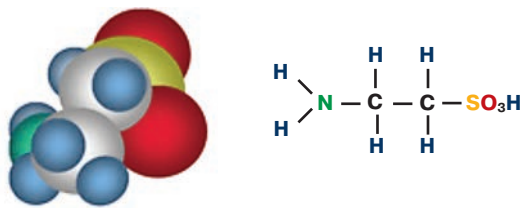
Результаты экспериментальных данных показали, что реперфузионная ишемия печени обусловлена не только травмой печени, но и эндоксемией, которая усугубляет ИР-индуцированные повреждения печени и дисфункцию или даже может быть причиной печеночной недостаточности. Применение таурина приводило к защите печени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

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

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

Назначение таурина может быть эффективным способом метаболической профилактики и коррекции нарушений функций печени при возможной передозировке парацетамола. Дополнительное введение таурина препятствует цитотоксическому действию высоких доз парацетамола, способствует выведению метаболитов парацетамола из организма, поддерживает функционирование эндогенных систем детоксикации и способствует сохранению пула глутатиона. Одновременно таурин оптимизирует изменение внутриклеточного объема за счет регулирования уровня Ca^{2+} в гепатоцитах, способен подавлять процессы перекисного окисления липидов, стабилизировать мембранную проницаемость и транспорт ионов. Таурин, участвуя в фосфорилировании некоторых регуляторных и мембранных белков, изменяет их конформацию и как следствие – структурно-функциональные свойства мембран клеток. Таким образом, мембраностабилизирующие,

Рис. 2. Структура таурина.



антиоксидантные и гепатопротекторные свойства позволяют рассматривать таурин в качестве средства для профилактики и лечения СУР2Е1-ассоциированных повреждений печени, в том числе при передозировке парацетамола [10].

Полученные в эксперименте данные о положительном влиянии таурина на функцию печени послужили основанием для создания лекарственных препаратов, обладающих гепатопротекторным действием. Одним из таких новых перспективных препаратов на основе таурина является отечественный препарат Дибикор. Доказано, что Дибикор обладает гепатопротекторными свойствами при дислипидемиях разного генеза; заболеваниях печени, протекающих с жировой инфильтрацией гепатоцитов; хронических интоксикациях печени, вызванных четыреххлористым углеродом, гликозидами и другими лекарствами (лекарственное поражение печени). Эти оба показания взаимосвязаны, так как при нормализации функции гепатоцитов восстанавливается обмен жиров и липидный профиль.

Опыт применения Дибикора у больных хроническим персистирующим гепатитом показал, что препарат в дозе 0,5 г 2 раза в день приводил к значительному улучшению печеночного кровотока и уменьшению цитолитического воспалительного синдрома [11].

Аналогичные результаты были получены сотрудниками ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», которые показали, что после курса терапии Дибикором длительностью 21 день в дозе 1 г/сут отмечалось значительное клиническое улучшение у больных, страдающих хроническим активным гепатитом. Предшествующая гормональная терапия (преднизолон 40 мг/сут) к клинико-лабораторному улучшению не привела: сохранялись высокая активность ферментов и снижение печеночного кровотока [12].

В дополнительном изучении нуждается вопрос о возможном влиянии таурина в качестве антиоксиданта на активность цитохромов системы P450, метаболизирующих пероральные гипогликемические средства (в основном СУР 2С9 P450), что важно, с одной стороны, для объяснения повышения эффективности комплексной терапии с применением таурина, с другой – с точки зрения обеспечения безопасности комплексной терапии вследствие индуцирующего действия таурина на цитохром P450 3A4.

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

Экспериментальное изучение гипогликемического действия таурина

Гипогликемический эффект таурина впервые показан в 1935 г. D.Ackerman и H.Heisen. В конце 1970-х годов Г.А.Докшина и соавт. показали, что таурин повышает поглощение глюкозы в лейкоцитах и накопление гликогена в печени и диафрагме крыс. J.Maturo и E.Kulakowsky также описали инсулиноподобный эффект таурина. W.Lampson и соавт. обнаружили, что таурин потенцирует эффекты инсулина, влияя, подобно ему, на активность фосфорилазы и гликогенсинтазы [13].

Таблица 1. Изучение гипогликемического действия таурина в условиях глюкозотолерантного теста у крыс (однократное введение, n=12) [15]

| | Глюкоза сыворотки крови, ммоль/л | | | | |
|--|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| | через 1 ч | через 2 ч | через 3 ч | через 4 ч | через 24 ч |
| Интактные крысы | 3,0±0,3 | 3,1±0,2 | 3,3±0,2 | 3,3±0,2 | 3,4±0,2 |
| Контроль по 1 мл H ₂ O + «сахарная нагрузка» 5 г/кг (40% раствор) | 2,7±0,2 | 6,8±0,6 | 7,7±0,8 | 9,2±1,0 | 6,7±0,7 |
| <i>p</i> ₂₋₁ | | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Таурин 750 мг/кг перорально + «сахарная нагрузка» | 2,9±0,2 | 5,4±0,6 | 6,3±0,6 | 7,2±1,2 | 4,0±0,3 |
| <i>p</i> ₆₋₂ | | | | | <0,05 |

Существуют экспериментальные доказательства гипогликемического эффекта таурина на разных моделях диабета.

Исследования проводили как у интактных животных, так и в условиях экспериментального диабета на крысах.

Исследования выполнены в соответствии с требованиями Фармакологического комитета Минздрава России [14]. Состояние углеводного обмена в организме оценивали по концентрации глюкозы в сыворотке крови с помощью ферментативного глюкозооксидазного метода, используя стандартные наборы фирмы Human (Германия). При окислении глюкозы под действием глюкозооксидазы образуется эквимольное количество перекиси водорода. Под действием пероксидазы перекись водорода окисляет хромогенные субстраты с образованием окрашенного продукта. Интенсивность окраски пропорциональна концентрации глюкозы в пробе.

Экспериментальный диабет – модель заболевания, искусственно вызываемого у животных, для изучения этиологии, патогенеза обменных нарушений и лечения. В зависимости от вида и возраста животных, их индивидуальной чувствительности, характера проведенного воздействия гипергликемия может быть стойкой, транзиторной или же нарушения углеводного обмена выявляются только в изменениях показателей теста толерантности к глюкозе – «сахарная нагрузка». Экспериментальный диабет может быть вызван введением гормонов (гипофиза, щитовидной железы), глюкагона, адреналина, стрептозотоцина, аллоксана, а также «сахарной нагрузкой».

Наиболее распространенной моделью является аллоксановый диабет, при котором возникают дистрофические изменения в β-клетках поджелудочной железы и увеличивается уровень глюкозы в крови.

Эффективность гипогликемического действия таурина изучали на трех экспериментальных моделях: пероральный тест толерантности к глюкозе – «сахарная нагрузка», адреналиновая модель, аллоксановый диабет. Эксперименты проведены на 300 беспородных белых крысах-самцах массой 200–250 г. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли стандартными метода-

ми с применением t-критерия Стьюдента с помощью пакета прикладных программ Statgraphics.

Моделирование перорального глюкозотолерантного теста (профилактическое введение). Для изучения специфической гипогликемической активности таурина проводили эксперименты с моделированием перорального глюкозотолерантного теста на крысах, голодавших в течение 18 ч. Глюкозу в виде 40% раствора (5 г/кг) – «сахарная нагрузка» – вводили через зонд однократно. За 1 ч до «сахарной нагрузки» животным вводили таурин (750 мг/кг) перорально. Через 1, 2, 3, 4 и 24 ч после «сахарной нагрузки» животных выводили из опыта, собирали кровь для дальнейшего определения уровня глюкозы.

Результаты исследований влияния таурина на уровень глюкозы при однократном введении в условиях перорального глюкозотолерантного теста («сахарная нагрузка») представлены в табл. 1. Из нее видно, что при пероральном введении 40% раствора глюкозы животным (контроль) уровень глюкозы в крови через 1–2 ч после введения «сахарной нагрузки» увеличивался в 2–2,5 раза, достигал максимума через 3 ч, снижался к 4 ч, а через сутки уже достоверно не отличался от исходных значений. При введении таурина (750 мг/кг) отмечалось достоверное снижение гипергликемии на сроке 4 ч.

Моделирование гипергликемии, вызванной введением адреналина (профилактическое введение). Гипергликемию моделировали с помощью однократного внутрибрюшинного введения 0,01% раствора адреналина (1,5 мг/кг) в 2 сериях. В 1-й серии таурин (750 мг/кг) вводили перорально однократно за 1 ч до введения адреналина. Во 2-й серии гипергликемию моделировали на животных, которые предварительно в течение 10 дней получали таурин (750 мг/кг). Взятие крови для определения концентрации глюкозы во всех опытах проводили в утренние часы до и после введения раствора адреналина. Во 2-й серии гипергликемию моделировали на животных, которым предварительно в течение 10 дней вводили тестируемые препараты. Гипогликемическое действие таурина (750 мг/кг) проявлялось через 2 ч после стимулирующего действия адреналина, снижая уровень глюкозы в 1,5 раза (табл. 2).

Таблица 2. Влияние таурина на уровень глюкозы в крови в условиях адреналиновой модели у крыс (n=12) [15]

| | Глюкоза сыворотки крови, ммоль/л | | | |
|--|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | через 1 ч | через 2 ч | через 3 ч | через 4 ч |
| <i>Однократное введение</i> | | | | |
| Интактные крысы | 2,7±0,2 | 3,1±0,2 | 2,2±0,1 | 2,6±0,1 |
| Контроль. Адреналин 1,5 мг/кг внутрибрюшинно (0,01% раствор) | 2,9±0,1 | 8,3±0,1 | 15,5±0,6 | 12,9±1,2 |
| <i>p</i> ₂₋₁ | | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Таурин (750 мг/кг) + адреналин | 4,2±0,3 | 10,0±0,6 | 9,0±0,7 | 7,9±0,8 |
| <i>p</i> ₄₋₂ | | | <0,05 | <0,01 |
| <i>Срок лечения до 10 дней</i> | | | | |
| Интактные крысы | 3,0±0,5 | 3,1±0,5 | 3,2±0,6 | 3,6±0,7 |
| Контроль. Адреналин 1,5 мг/кг внутрибрюшинно однократно | 3,1±0,2 | 7,8±0,7 | 13,0±0,9 | 9,9±0,9 |
| <i>p</i> ₂₋₁ | | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Таурин (750 мг/кг) + адреналин | 4,2±0,3 | 6,3±0,6 | 8,5±0,7 | 6,4±0,8 |
| <i>p</i> ₄₋₂ | | | <0,05 | <0,01 |

Модель аллоксанового диабета (лечение). СД моделировали путем подкожного введения тетрагидрата аллоксана (100 мг/кг) крысам, голодавшим в течение 18 ч. Животные были разделены на 2 серии. После формирования диабета на 4-е сутки таурин (750 мг/кг) вводили перорально утром и вечером. Первую серию животных выводили из опыта через 7 сут, вторую – через 14 дней лечения, кровь собирали для дальнейшего определения уровня глюкозы.

Однократное введение тетрагидрата аллоксана (100 мг/кг) вызывало устойчивое повышение концентрации глюкозы в крови крыс в течение 7 дней (аллоксан – $10,7 \pm 1,0$, интактные животные – $4,0 \pm 0,2$) и 14 дней (аллоксан – $11,4 \pm 0,2$, интактные животные – $3,9 \pm 0,2$). Таурин достоверно снижал концентрацию глюкозы в сыворотке крови (до $5,1 \pm 0,2$ и $6,5 \pm 0,7$ ммоль/л) [15].

Экспериментальные исследования роли таурина в предотвращении эндотелиальной дисфункции при гипергликемии

Таурин – естественная аминокислота, которая обладает свойством антиоксиданта. Одна из его главных ролей в организме – защита ткани против оксидантов, содержащих хлор, особенно гипохлорной кислоты. Таурин найден в высоких концентрациях в нейтрофилах, и ранее проведенные исследования показывали, что он обладает мощными антимикробными свойствами и уменьшает апоптоз эндотелиальных клеток, вызванный высоким уровнем глюкозы. У людей таурин, как было показано, регулирует конститутивный уровень синтазы окиси азота, является цитопротектором.

Авторы одного из экспериментальных исследований выдвинули гипотезу о роли таурина в предотвращении эндотелиальной дисфункции у диабетика: уменьшение микрососудистых изменений, связанных с гипергликемией. Проведено изучение изменения взаимодействия лейкоцитов с эндотелием [16].

Исследование проведено на животной модели. Крысы-самцы были рандомизированы в группы: 1-я – контроль, 2-я – гипергликемические и 3-я – гипергликемические, предварительно получавшие таурин. Таурин (200 мг/кг) давали в течение 5 дней до эксперимента. Гипергликемию получали внутривенным вливанием 50% глюкозы. Глюкоза в крови достигла устойчивой концентрации, в 3 раза превосходящей базальный первоначальный уровень через 30 мин. Использовалась интравитальная микроскопия для измерения роллинга лейкоцитов, адгезии и трансэндотелиальной миграции в мезентериальных посткапиллярных венах в течение 3 ч. Внутриклеточная молекула адгезии 1 (ICAM-1) определялась иммуноцитохимически в мезентериальной ткани.

Предварительный прием таурина приводит к существенному уменьшению лейкоцит-эндотелиальной адгезии и трансэндотелиальной миграции после острой гипергликемии, но не скорости роллинга лейкоцитов. В качестве механизма защитного действия таурина авторы исследования рассматривают возможность ингибирования экспрессии молекулы ICAM-1 [16].

Заключение

Данные литературы и экспериментальных исследований позволяют предположить целесообразность применения в комплексной терапии СД серосодержащей аминокислоты таурин, которая обладает и гепатопротекторным, и гипогликемическим эффектом.

Литература/References

- De Marco R, Locatelli F, Zoppini G. Cause-Specific Mortality in Type 2 Diabetes. *Epidemiology/Health Services/Psychosocial Research. Diabetes Care* 1999; 22 (5).
- Бабак О.Я. Заболевания печени у пациентов с сахарным диабетом: современная тактика и стратегия терапии. / Babak O.Ia. Zabolovaniia pečeni u patsientov s sakharnym diabetom: sovremennaia taktika i strategiia terapii. [in Russian]
- Белоусов Ю.Б., Манешина О.А. Полипрагмазия и лекарственные взаимодействия у пожилых пациентов. *Качественная клин. практика.* 2008; 3. / Belousov Ju.B., Maneshina O.A. Polipragmazia i lekarstvennye vzaimodeistviia u pozhiilykh patsientov. *Kachestvennaia klin. praktika.* 2008; 3. [in Russian]
- Данилина К.С., Головина О.В., Сычев Д.А. Частота потенциально значимых межлекарственных взаимодействий у пожилых пациентов, находящихся на стационарном лечении в терапевтическом отделении. *Клин. геронтология.* 2014; 1: 14–7. / Danilina K.S., Golovina O.V., Sychev D.A. Chastota potentsial'no znachimykh mezhlekarstvennykh vzaimodeistvii u pozhiilykh patsientov, nakhodiashchikhsia na stacionarnom lechenii v terapevticheskom otdelenii. *Klin. gerontologiya.* 2014; 1: 14–7. [in Russian]
- Ушкалова Е.А., Коровякова Э.А. Лекарственные поражения печени при применении антибактериальных средств. *Лечащий врач.* 2012; 2: 84–8. / Ushkalova E.A., Korovikova E.A. Lekarstvennye porazheniia pečeni pri primenenii antibakterial'nykh sredstv. *Lechashchii vrach.* 2012; 2: 84–8. [in Russian]
- Leitner JM, Graninger W, Thalhammer F. Hepatotoxicity of antibacterials: Pathomechanisms and clinical. *Infection* 2010; 38: 3–11.
- Казюлин А.Н. Лекарственная гепатотоксичность в клинической практике. *Мед. совет.* 2012; 9. / Kaziulin A.N. Lekarstvennaia gepatotoksichnost' v klinicheskoi praktike. *Med. sovet.* 2012; 9. [in Russian]
- Буеверов А.О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени. *Болезни органов пищеварения.* 2001; 2: 16–8. / Bueverov A.O. Mesto gepatoprotektorov v lechenii zabolevanii pečeni. *Bolezni organov pishchevarenia.* 2001; 2: 16–8. [in Russian]
- Аметов Л.С., Кочергина И.И., Елизарова Е.П. Опыт применения дибикора при сахарном диабете 2-го типа. *Проблемы эндокринологии.* 2007; 53 (4). / Ametov L.S., Kochergina I.I., Elizarova E.P. Opyt primeneniia dibikora pri sakharnom diabete 2-go tipa. *Problemy endokrinologii.* 2007; 53 (4). [in Russian]
- Горещая М.В., Шейбак В.М. Гепатопротекторные свойства таурина при интоксикации парацетамолом. *Известия национальной академии наук Белоруссии.* 2013 (3): 96–101. / Goretskaia M.V., Sheibak V.M. Gepatoprotekturnye svoistva taurina pri intoksikatsii parasetamolom. *Izvestiia natsional'noi akademii nauk Belorussii.* 2013 (3): 96–101. [in Russian]
- <http://www.dibikor.ru/vk/gastrology.htm#Loseva>
- Возможность применения Дибикора в гастроэнтерологии (интервью с Л.А.Звенигородской). *Мед. вестн.* 2008; 31 (458): 11. / Vozmozhnost' primeneniia Dibikora v gastroenterologii (interv'iu s L.A.Zvenigorodskoi). *Med. vestn.* 2008; 31 (458): 11. [in Russian]
- Недосугова Л.В. Место Дибикора в комплексной терапии сахарного диабета. *Фарматека.* 2008; 17: 22–7. / Nedosugova L.V. Mesto Dibikora v kompleksnoi terapii sakharnogo diabeta. *Farmateka.* 2008; 17: 22–7. [in Russian]
- Методические рекомендации по экспериментальному изучению новых пероральных гипогликемических фармакологических веществ. *Руководящие методические материалы по экспериментальному и клиническому изучению новых лекарственных средств.* М., 1986; с. 101–6. / Metodicheskie rekomendatsii po eksperimental'nomu izucheniiu novykh peroral'nykh hipoglikemicheskikh farmakologicheskikh veshchestv. *Rukovodiashchie metodicheskie materialy po eksperimental'nomu i klinicheskomu izucheniiu novykh lekarstvennykh sredstv.* М., 1986; s. 101–6. [in Russian]
- Гавровская Л.К., Тихонов В.П., Сапронов Н.С., Крылова И.Б. Средство, обладающее гипогликемической активностью (РФ №2385717). / Gavrovskaya L.K., Tikhonov V.P., Sapronov N.S., Krylova I.B. Sredstvo, obladaiushchee hipoglikemicheskoi aktivnost'iu (RF №2385717). [in Russian]
- Casey RG, Chen G, Joyce M et al. Taurine reduces high glucose induced leukocyte-endothelial interactions via down-regulation of ICAM-1. *J Anat* 2002; 200 (5): 525–6. Doi: 10.1046/j.1469-7580.2002.00047_9.x.
- Yildirim Z, Kilic N, Ozer C et al. Effects of taurine in cellular responses to oxidative stress in young and middle-aged rat liver. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1100: 553–61.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ших Евгения Валерьевна – д-р мед. наук, проф., каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: chih@mail.ru

Городецкая Галина Ивановна – науч. сотр. Центра клинической фармакологии ФГБУ НЦЭСМП