

**ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)**

---

*На правах рукописи*

**ВАСИЛЬЕВА**  
Ирина Сергеевна

**ВЛИЯНИЕ ТАУРИНА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ СТЕНОКАРДИИ  
НАПРЯЖЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНФАРКТНЫМ  
КАРДИОСКЛЕРОЗОМ**

**Диссертация**  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

14.01.05 - Кардиология

**Научный руководитель**  
доктор медицинских наук  
В.В. Резван

**Москва 2018**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                          | Стр. |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| ВВЕДЕНИЕ.....                                                                                                            | 4    |
| ГЛАВА 1. ТАУРИН – СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О<br>МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ И ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ<br>(обзор литературы)..... | 11   |
| 1.1 Основные свойства и механизмы действия таурина.....                                                                  | 11   |
| 1.2 Использование таурина в лечении и профилактике сердечно-<br>сосудистых заболеваний.....                              | 21   |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....                                                                            | 37   |
| 2.1 Организация и дизайн работы.....                                                                                     | 37   |
| 2.2 Клиническая характеристика больных.....                                                                              | 38   |
| 2.3 Схема лечения больных.....                                                                                           | 42   |
| 2.4 Методы исследования.....                                                                                             | 42   |
| 2.5 Статистическая обработка данных.....                                                                                 | 47   |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....                                                                        | 49   |
| 3.1 Динамика субъективного статуса (жалоб) у пациентов с<br>постинфарктным кардиосклерозом.....                          | 49   |
| 3.2 Качество жизни больных с постинфарктным кардиосклерозом.....                                                         | 53   |
| 3.3 Оценка динамики толерантности к физической нагрузке.....                                                             | 60   |
| 3.4 Динамика нарушений сердечного ритма .....                                                                            | 61   |
| 3.5 Анализ динамики показателей вариабельности сердечного ритма..                                                        | 63   |
| 3.6 Эхокардиографические показатели больных постинфарктным<br>кардиосклерозом после курса лечения.....                   | 72   |
| 3.7 Динамика биохимических показателей.....                                                                              | 74   |
| 3.8 Оценка безопасности таурина.....                                                                                     | 80   |

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....                | 81 |
| ВЫВОДЫ.....                    | 89 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 91 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....         | 92 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....         | 94 |

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы** В большинстве европейских стран заболеваемость стенокардией составляет 20-40 тыс. случаев на 1 млн населения [The Task Force, 2008]. Распространенность стабильной стенокардии напряжения примерно одинакова в странах Европы и в США и варьирует от 3 до 4% [ВНОК, 2009], частота ежегодной смертности данной категории пациентов составляет 1,2–2,4 % в год [Chung S.C., 2011; Frye R.L., 2009; Steg P.G., 2012], с ежегодным уровнем сердечной смерти 0,6–1,4% и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) между 0,6% в исследовании RITA-2 [Henderson R.A., 2003] и 2,7% по данным исследования COURAGE [Boden W.E., 2007].

Проблема постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) отражена во многих научных работах последнего времени. Основой этих исследований является изучение особенностей гемодинамики и состояния структурно-геометрического ремоделирования сердца, нейровегетативной регуляции, электрофизиологических признаков электрической нестабильности миокарда - нарушения сердечного ритма, дисперсии интервала QT, наличия поздних потенциалов желудочков. Ряд работ посвящен поиску эффективных и безопасных методов лечения и профилактики вышеописанных отклонений [Steg P.G., 2012], при этом в качестве перспективного подхода в этом аспекте рассматривается применение таурина.

### **Степень разработанности темы**

В последние годы метаболическая терапия стала важнейшей составляющей терапии ряда заболеваний внутренних органов. Препараты, влияющие на обменные процессы в мозге, сердце, печени, мышцах нередко назначают врачи-специалисты различного профиля, предпринимая попытки воздействия на патогенетические механизмы нарушений функционирования различных органов. При этом единая классификация метаболических

препаратов до настоящего времени не выработана, что обусловлено широтой спектра и разноплановостью метаболических влияний данной группы лекарственных средств (ЛС). Большинство препаратов классифицируют в зависимости от их преимущественного влияния на те или иные органы: гепато- и кардиопротекторы, ноотропы, а также по основному механизму действия — антигипоксанты, ангиопротекторы, антиоксиданты и др. В состав ЛС комплексного действия входит ряд биологически активных веществ, влияющих на различные звенья метаболизма [Мановицкая А.В., 2012]. Одним из таких препаратов является таурин, способствующий снижению содержания продуктов перекисного окисления липидов [Pennathur S., Heinecke J.W., 2007]. Также установлено, что таурин влияет на антиоксидантную систему клетки, способствует удалению супероксидных радикалов [Takashi I. et al., 2012]. Воздействуя на процессы фосфорилирования, этот препарат способствует снижению продукции ФНО- $\alpha$ , синтеза оксида азота в макрофагах и образования пероксинитрита. Продemonстрировано, что антиоксидантный эффект таурина может быть опосредован и его влиянием на выработку окислительных молекул при активации кальциевого каскада, повреждающего нейрональные клетки, за счет предотвращения накопления Са в митохондриях [Wu H. et al., 2005].

Следует отметить, что многие специалисты достаточно долго отрицали антиишемическую эффективность метаболической терапии, при этом лечение ишемической болезни сердца не рассматривалось в аспекте улучшения гемодинамики. Действие традиционных ЛС было направлено преимущественно на уменьшение потребности миокарда в кислороде либо повышение его поступления в ткани сердца. В то же время препараты, изменяющие гемодинамические показатели, являются эффективными в основном в отношении профилактики приступов стенокардии, но практически не защищают клетку от метаболических сдвигов, лежащих в основе прогрессирования патологического процесса при ПИКС. В связи с этим продолжается поиск методов улучшения продолжительности и качества

жизни данной категории больных, в значительной мере направленный на оптимизацию метаболических процессов в миокарде [Чекман И.С. и др., 2009; Soukoulis V. et al., 2009].

К настоящему времени описан лечебный эффект таурина при ряде сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [Liu Y. et al., 2009; Militante J.D. et al., 2000; Petrov G. et al., 2010; Schaffer S. et al., 2000], гликозидных интоксикациях [Чазов Е.И. и др., 1974], гиперхолестеринемии [Brons C.C. et al., 2008], эпилепсии [Li X. et al., 2010; Nishio H. et al., 2007], сахарном диабете [Шестакова М.В. и др., 2007], болезни Альцгеймера [Alder J.T. et al., 1995], при заболеваниях печени [Albrecht J., Zielińska M., 2002] и других заболеваниях. Установлено, что широкий спектр действия таурина обусловлен его метаболической природой и регулирующим воздействием этого соединения на функциональное состояние органов и систем организма, а также различные виды обмена веществ [Wookey P.J., 2008]. Показано, участие этого вещества в регуляции обмена внутриклеточного кальция, поскольку таурин является кальциевым антагонистом, влияет на чувствительность сократительных белков к кальцию, ингибирует апоптоз, оказывает протективное действие в отношении клеток миокарда, имеются доказательства о влиянии его на уровень АТФ. Таким образом, большое количество сообщений свидетельствует о перспективе применения таурина в профилактике и лечении сердечно-сосудистых и других заболеваний.

Однако, сообщения о возможности применения этого лекарственного средства (ЛС) у больных постинфарктным кардиосклерозом не систематизированы, не выработаны единые взгляды на целесообразность включения таурина в комплекс лечебных мероприятий у данного контингента пациентов. В связи с этим актуальными представляются на сегодняшний день исследования по оценке клинической эффективности и безопасности применения этого препарата, его влияния на клинико-инструментальные и лабораторные характеристики ИБС, качество жизни

этих больных, в том числе в отдаленном периоде после окончания приема таурина.

**Цель исследования** - изучение эффективности и безопасности таурина в лечении больных со стабильной стенокардией после перенесенного инфаркта миокарда

**Задачи исследования:**

1. Оценить влияние таурина на субъективную оценку самочувствия и показатели качества жизни у пациентов со стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда.
2. Исследовать влияние терапии таурином на динамику инструментальных данных, характеризующих инотропную, хронотропную и батмотропную функцию миокарда.
3. Изучить изменения лабораторных показателей, относящихся к факторам риска сердечно-сосудистых осложнений, при использовании таурина в комплексной терапии.
4. Оценить безопасность применения таурина при добавлении его к базисной терапии.
5. Определить, способствует ли добавление таурина к базисной терапии повышению эффективности лечения у пациентов, которым не проводилась реваскуляризация миокарда.

**Научная новизна исследования**

Впервые проведено комплексное исследование длительного приема таурина у больных постинфарктным кардиосклерозом.

Представлены новые данные о влиянии предложенного варианта лечения данной категории пациентов на функциональные и лабораторные показатели больных с постинфарктным кардиосклерозом.

Впервые получены данные о динамике показателей липидного профиля и гликемического статуса у больных постинфарктным кардиосклерозом при приеме таурина, указывающие на его потенцирующее влияние на базовую терапию, проявляющееся усилением гиполипидемического и гипогликемических эффектов.

Впервые продемонстрировано улучшение показателей variability сердечного ритма у пациентов, принимающих таурин, отражающее снижение выраженности вегетативной дисфункции и повышение функциональных резервов сердечно-сосудистой системы.

Выявлено положительное влияние предложенной схемы терапии больных постинфарктным кардиосклерозом на качество жизни данной категории больных. Впервые показано, что положительный эффект, наблюдаемый после проведения предложенного курса терапии, сохраняется и после прекращения приема таурина.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные в ходе выполнения работы результаты позволяют расширить представления о механизмах действия таурина.

Полученные данные позволяют повысить эффективность лечения пациентов со стенокардией напряжения на фоне постинфарктного кардиосклероза.

Результаты работы свидетельствуют о целесообразности добавления таурина к базовой терапии при стенокардии напряжения у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

Клиническая эффективность таурина у больных постинфарктным кардиосклерозом со стабильной стенокардией напряжения подтверждается достоверными улучшениями следующих показателей:

1. субъективного статуса (снижением утомляемости, жалоб на учащенное сердцебиение, выраженности одышки и частоты приступов стенокардии),
2. показателей качества жизни больных по шкалам Сиэтлского опросника (PL - ограничение физической активности, AS – стабильность стенокардии, AF - частота стенокардии и TS - удовлетворенность лечением),
3. эхокардиографических показателей (увеличение фракции выброса, снижение КСО ЛЖ),
4. батмотропной и хронотропной функций миокарда (уменьшением количества желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, нормализацией показателей variability сердечного ритма),
5. липидного профиля.

### **Личный вклад автора в получении результатов**

Автором самостоятельно разработаны дизайн и программа исследования, диссертант принимал участие в обследовании, лечении и ретроспективном анализе результатов лечения больных постинфарктным кардиосклерозом, включенных в исследование. Автор освоил методики, применяемые для получения и оценки результатов, выполнил статистический анализ и описание результатов основных клинических, инструментальных и лабораторных исследований, сформулировал выводы и основные положения, выносимые на защиту.

### **Внедрение в практику**

Новые данные, полученные в результате проведенного исследования, используются в научно-учебной и лечебно-диагностической работе в Госпитале для ветеранов войн № 3 г. Москвы и в ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» г. Москвы.

**Апробация работы** Основные результаты исследования доложены и обсуждены на заседании кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 13 июня 2018 года, протокол №9.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.05 –кардиология. Результаты выполненной работы соответствуют области исследования специальности: пункты 4, 6, 13 и 14 паспорта кардиологии.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в том числе 1 публикация в библиографической и реферативной базе данных Scopus.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 22 рисунками. Указатель использованной литературы содержит 227 библиографических источников, в том числе 46 отечественных и 181 иностранную публикацию.

# ГЛАВА 1. ТАУРИН: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ И ПОКАЗАНИЯХ ПРИМЕНЕНИЮ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА. ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (обзор литературы)

## 1.1 Основные свойства и механизмы действия таурина

Таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота) — частично заменимая аминокислота, обнаруживаемая в тканях млекопитающих, не участвующая в синтезе белков. Концентрация таурина выше концентрации остальных аминокислот в сердце, сетчатке, скелетных мышцах, головном мозге и в лейкоцитах [Доскина Е.В., 2015; Можокина Г.Н., Елистратова Н.А., 2016; Schuller-Levis G.B., Park E., 2003; Suarez L.M. et al., 2016]. Функция таурина на сегодняшний день до конца не ясна, однако известно, что ряд осморегуляторных процессов в клетке подвержен его воздействию [Militante J.D., Lombardiniab J.B., 2001; McBroom J.J., Welty J.D., 1977].

Таурин представляет собой 2-аминоэтансульфоновую кислоту ( $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$ ), которая была открыта в 1827 г. Леопольдом Гmeliным в качестве основного элемента бычьей желчи, откуда берет начало название вещества - «taurus» в переводе с латыни означает «бык». Таурин содержится во всех жизненно важных органах человека (мозг, сердце, печень, почки, поджелудочная железа, сетчатка глаза и др.), входит в состав материнского молока и плазмы крови. Его часто относят к серосодержащим аминокислотам, хотя вещество не содержит карбоксильную группу и не входит в состав белков. Сходство с типичными аминокислотами отмечается в том, что в водных физиологических растворах таурин присутствует в виде цвиттер-иона:  $\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$  и может входить в состав короткоцепочечных пептидов [Huxtable R.J., 1992].

Вследствие наличия широкого спектра биологической активности многие исследователи относят таурин к витаминоподобным веществам.

В организме млекопитающих таурин синтезируется в поджелудочной железе в процессе окисления цистеина до цистеинсульфиновой кислоты и с ее последующим декарбоксилированием до гипотаурина, окисляющегося в таурин (рисунок 1.1).



**Рисунок 1.1 Метаболизм таурина**

Таурин можно дополнительно получать с пищей (до 0,4 г в день в зависимости от рациона). Больше всего таурина содержится в морепродуктах (ракообразных, моллюсках, кальмарах), также он присутствует в мясных продуктах, яйцах и рыбе. Растительная пища таурин не содержит [Елизарова Е.П., 2005].

Анализ данных литературы свидетельствует о наличии целого ряда эффектов, описанных в фармакологических, физиологических и биохимических исследованиях при изучении этого вещества. В экспериментах на животных и *in vitro* было показано, что низкий уровень таурина ассоциирован с рядом патологических состояний, в частности с кардиомиопатией [Eby G., Halcomb W. et al., 2006].

Отмечено отсутствие токсичности этой аминокислоты, что позволяет считать перспективным использование данного природного соединения при

разработке лекарственных средств (ЛС) для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [Балаболкина и др., 2007; Дьякова Н.А. и др., 2016]. Установлено участие таурина в целом ряде физиологических процессов, в частности, показано его влияние на сократительную активность сердечной мышцы [Li L. et al., 2010], обмен липидов в печени [Choi M. et al., 2006], импульсную активность нейронов разных зон головного мозга [Овсебян Л.М. и др., 2015; Ochoa-de la Paz D., 2008], адаптацию фоторецепторов сетчатки к свету [Stevens M.J. et al., 2009], иммунологическую память [Bosgelmez L. et al., 2008], осмотическое равновесие клеток [Bres V. et al., 2008].

В организме млекопитающих таурин синтезируется из серосодержащих аминокислот и их производных (глутатиона, метионина, цистеина, цистина) и является конечным продуктом метаболизма этих соединений [Rakotoambinina B. et al., 2004]. Таурин является условно незаменимой аминокислотой и как нутриент поступает в организм с пищей животного происхождения, поэтому используется в диетологии и в детском питании [Звягина Т.С. и др., 2016].

В то же время способность к биосинтезу таурина и характеристики его метаболизма сильно варьируют у разных биологических видов, например, кошки лишены способности к его эндогенному образованию, в то время как у других видов животных такая способность была обнаружена. Несмотря на то, что организм человека способен к синтезу таурина, большая часть запасов этого вещества поступает в организм в составе пищи животного происхождения, в первую очередь - яиц, мяса и морепродуктов [Звенигородская Л.А., Нилова Т.В., 2014].

Таурин легко всасывается из желудочно-кишечного тракта. Как таурин, поступающий с пищей, так и таурин, синтезированный эндогенно, транспортируется внутрь клеток через плазматическую мембрану благодаря работе активной транспортной системы, которая носит название тауринового транспортера (TAUT) и отличается высокой аффинностью [Гринченко О.А. и др., 2011; Tarraz M.L., 2004]. При относительно высоких концентрациях

таурин способен самостоятельно диффундировать через мембраны [Gupta R.C. et al., 2006].

Наряду с относительно сильными гидрофильными свойствами такие химические особенности предоставляют этому веществу возможность участвовать в процессе осморегуляции. По своей химической природе таурин также способен действовать как поглотитель свободных радикалов и антиоксидант [Abebe W., Mozaffari S., 2011; Kim S.J. et al., 2007]. Кроме того, тауриновые хлорамины, которые формируются в ходе химического взаимодействия таурина с высокотоксичной хлорноватистой кислотой, служат в качестве внутриклеточных сигнальных молекул, способных снижать экспрессию провоспалительных цитокинов, повышая при этом экспрессию эндогенной NO-синтазы (eNOS) [Sener G. et al., 2005]. Кроме того, внутриклеточный таурин реализует электростатические взаимодействия с полярными группами фосфолипидов в составе клеточных мембран, что может влиять на такие свойства мембран, как проницаемость и текучесть, что, в свою очередь, влияет на подверженность структурных и функциональных мембраносвязанных белков различным ковалентным модификациям и модулирующим воздействиям [Зыкова Т.А., Уледева Л.В., 2013; Egan B.M. et al., 2001; McCarty M.F., 1996].

Активная тауриновая транспортная система является стереоспецифичной и подавляется в присутствии прочих бета-аминокислот и некоторых других веществ, например, бета-аланина, гуанидин-этансульфоната (ГЭС) и гамма-аминомасляной кислоты. Было сделано предположение, что этот транспортер помогает поддерживать определенную внутриклеточную концентрацию таурина. Распределение таурина может значительно различаться в зависимости от типа клеток и тканей, при этом высокие уровни данной аминокислоты выявляются в желчи, тканях кишечника, сердца и почек, в сетчатке и лейкоцитах [Hanson S.H., 2001; Lubec B. et al., 1997]. Выведение таурина из организма млекопитающих

осуществляется в основном через почки, и уровень экскреции данного вещества тесно связан с его поступлением в организм с пищей.

При рассмотрении различных биологических эффектов таурина, чаще всего обращают внимание на его участие в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, антиоксидантных процессах, регуляции ионного транспорта, стабилизации мембран клеток, модуляции передачи нервных сигналов, конъюгации желчных кислот, снижении уровней липидов, антитромбоцитарной активности и развитии плода [Макарова Л.М. и др., 2014; McCarty M.F., 1996; Terrill J.R. et al., 2016]. Большая часть этих эффектов таурина, предположительно, отражает его модулирующее воздействие на структуру и функции клеточных мембран. В соответствии с этой гипотезой внутриклеточный таурин по характеру своего химического строения, способен к электростатическому взаимодействию с полярными группами фосфолипидов в составе клеточных мембран, в результате чего может изменяться их проницаемость и текучесть. Это, в свою очередь, влияет на подверженность ряда структурных и функциональных белков, связанных с клеточной мембраной, (в том числе рецепторов, транспортных белков, ионных каналов, G-белков и эффекторных ферментов) различным ковалентным модификациям и регуляторным воздействиям [Королева М.В., 2015; McCarty M.F., 1996].

Вследствие важной роли таурина в физиологических процессах в организме человека дефицит этого вещества ассоциирован с развитием различных ряда патологических процессов [Militante J.D., Lombardini J.B., 2002]. Показано, что длительный дефицит употребления пищевых продуктов, содержащих таурин, связан с развитием дегенерации сетчатки, задержкой роста и развития организма, с проявлениями ряда ССЗ, аномалий развития ЦНС, ослаблением иммунитета и неспецифической резистентности организма и рядом заболеваний печени. Как было показано, развитие большинства этих расстройств может эффективно предупреждаться или подвергаться регрессу при приеме таурина в качестве биологически активной

добавки (БАД). Результаты клинических исследований показали, что таурин и некоторые его аналоги могут с разной степенью эффективности применяться для лечения широкого ряда патологических состояний, связанных с его дефицитом, например, застойной сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, эпилепсии, заболеваний сетчатки, болезни Альцгеймера, некоторых заболеваний печени, алкоголизма, утомления, некоторых онкологических заболеваний и кистозного фиброза [Yamori Y. et al., 2010].

Как было указано выше, исследователи, отмечая многочисленные эффекты влияния таурина на организм человека, обращают внимание на его влияние на сократительную активность сердечной мышцы [Li L. et al., 2010], обмен липидов в печени [Choi M. et al., 2006], импульсную активность нейронов разных зон головного мозга [Ochoa-de la Paz L. et al., 2008], адаптацию фоторецепторов сетчатки к свету [Stevens M. et al., 2009], иммунологическую память [Bosgelmez L. et al., 2008], осмотическое равновесие клеток [Bres V. et al., 2008]. В работе B.Rakotoambinina et al. (2004) показано, что в организме млекопитающих таурин синтезируется из серосодержащих аминокислот и их производных (глутатиона, метионина, цистеина, цистина) и является конечным продуктом метаболизма этих соединений. Он является условно незаменимой аминокислотой и как нутриент поступает в организм с пищей животного происхождения, поэтому используется в диетологии и в детском питании. Kim S. et al. (2007) приводят примеры использования таурина в клинической практике для лечения больных эпилепсией, сердечно-сосудистыми, офтальмологическими и другими заболеваниями, а также в пред- и послеоперационном периоде в составе парентерального питания.

Результаты исследований Brons C. et al. (2008) подтверждают роль таурина в предотвращении апоптоза на уровне эндотелия микрососудов, вызванного высоким уровнем сахара в крови, а также в стимуляции секреции инсулина и повышении чувствительности инсулиновых рецепторов. В

экспериментах показано, что гипогликемическое действие таурина связано с его способностью обратимо и специфически связываться с рецепторами инсулина.

В работе Xu Y. et al. (2008) показано, что таурин является мощным цитопротектором, регулирует метаболизм фосфолипидов - основных компонентов клеточной мембраны, а также прямо влияет на ее стабильность. Nandhini A. et al. (2005) продемонстрировали ослабление пероксидации ненасыщенных липидов мембраны таурином как за счет ингибирования формирования активных форм кислорода (АФК), так и за счет связывания  $Fe^{2+}$  (сообщается о комплексном образовании между группой сульфоновой кислоты  $SO_3^-$  и свободными ионами металлов, такими как  $Fe^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ).

В течение последних лет в России проведен ряд исследований, в которых было показано, что включение в комплексную терапию больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа и метаболическим синдром препарата Дибикор, содержащего таурин, приводит к достоверному снижению уровней базальной гликемии,  $HbA_{1c}$  и индекса инсулинорезистентности НОМА [Петров В.И., Наумов В.В., 2014]. У ряда больных применение Дибикора позволяет снизить дозу пероральных сахароснижающих препаратов [Крючкова И.В., Адамчик А.С., 2009; Мкртумян А.М. и др., 2008; Шестакова М.В. и др., 2007].

Таурин рассматривается и в качестве перспективного ЛС для профилактики и лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Овсянниковой О.Н. и Звенигородской Л.А. (2012) проведено двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное клиническое исследование, в котором была продемонстрирована клиническая эффективность таурина (препарат Дибикор, производитель «ПИК-ФАРМА») у больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и СД 2 типа по сравнению с плацебо. В работе Стаценко М.Е. и др. (2015) показано, что назначение таурина в составе комбинированной терапии пациентам с хронической сердечной недостаточностью и СД 2-го типа с НАЖБП

сопровождалось достоверным снижением индекса стеатоза печени на 12,4%, тогда как у пациентов, не принимавших данный препарат, изменение этого показателя составило 0,68% ( $p < 0,05$ ).

В открытом сравнительном исследовании, проведенном Севериной Т.И. и др. (2011), оценивалась эффективность применения таурина при лечении больных СД 2 типа на фоне базисной терапии. Методом рандомизации сформированы контрольная группа ( $n = 20$ ) и группа лечения Дибикором ( $n = 20$ ). Пациенты обеих групп получали метформин и препараты сульфонилмочевины. Через 3 месяца после начала лечения были выявлены статистически значимые позитивные изменения метаболических показателей углеводного, липидного и пуринового обмена в группе, получавшей таурин. Изменения в контрольной группе были статистически незначимыми.

Нечаевой Г.И. и др. (2011) было обследовано 195 больных. В плацебо-контролируемое двойное слепое исследование были включены 80 пациентов с установленным диагнозом СД 2 типа с ранее диагностированным СД 2 типа в возрасте 45–60 лет. Авторами было показано, что применение Дибикора на фоне приема сахароснижающих, гиполипидемических, гипотензивных препаратов и при соблюдении рекомендаций, касающихся образа жизни (диета, физическая активность) способствует значимому улучшению субъективно оцениваемого клинического статуса пациентов, снижению ИМТ, улучшению показателей углеводного и липидного обменов, умеренному снижению АД и ЧСС, улучшению процессов реполяризации миокарда и нормализации диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) с достоверным позитивным влиянием на показатели качества жизни (КЖ) пациентов при хорошей переносимости препарата.

Аналогичные результаты были представлены авторами и в более поздних исследованиях [Нечаева Г.И. и др., 2015], при этом было продемонстрировано улучшение показателей состояния сердечно-сосудистой системы у больных с СД 2 типа при приеме дибикора, что проявлялось

нормализацией процессов реполяризации миокарда и диастолической функции ЛЖ. Было указано, что у пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ эффективным является курсовой прием препарата в течение 16 недель.

В работе Yamori Y. et al. (2010) было установлено, что приём таурина оказывает адреналинсохраняющее действие на надпочечники при стрессе, в среднем на 30% подавляет подъем уровня сахара в крови. Engel J. et al. (2006) выявили иммуномодулирующий эффект таурина, что авторы объясняют способностью этого вещества активировать лимфоциты и в большей степени нейтрофилы.

Мараховский Ю.Х. (2009) полагает, что благоприятный эффект таурина в отношении уменьшения степени атерогенеза в основном определяется его связыванием с желчными кислотами, в свою очередь известно, что тауроконъюгаты желчных кислот обладают холеретическим действием, повышают текучесть желчи и предупреждают холестаз. Кудиновым В.И. и др. (2007) было показано, что назначение таурина достоверно снижает уровень холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и массу тела больных с метаболическим синдромом.

В работах Choi M.J. et al. (2006) и Gysin R. et al. (2007) представлены убедительные данные, подтверждающие антиатерогенное действие таурина на организм, которое проявляется, помимо конъюгации с желчными кислотами, способностью стимулировать синтез оксида азота (NO), ингибирующего синтез холестерина; а также улучшением регуляции соотношения липидов крови (повышение HDL и снижение LDL) и состояния эндотелия сосудов посредством влияния на метаболизм и активность макрофагов.

Исследования, проведенные Engel J. et al. (2006), Nevoia A. (2007), Sinha M. et al. (2008), El Idrissi A. et al. (2009) с целью изучения содержания аминокислот в крови в различных экстремальных ситуациях, выявили высокую реактивность таурина в ответ на стрессовые воздействия. Концентрация таурина в плазме возрастала при иммобилизации, сепсисе,

интоксикации и снижалась при адаптации к стрессорному воздействию или при восстановлении организма.

В работе Nevoia A. (2007) по изучению влияния острого и хронического стресса на содержание свободных аминокислот крови крыс разных возрастов, автором была выявлена достоверная корреляция между концентрацией таурина в крови и выраженностью стресса. Engel J. et al. (2006) отметили, что при остром стрессе концентрация таурина увеличивалась в плазме и снижалась в эритроцитах взрослых и старых крыс, в то время как при хроническом стрессе в плазме экспериментальных животных содержание таурина снижалось с параллельным увеличением его в эритроцитах.

Gurujeyalakshmi G. et al. (2009) указывают, что возможность взаимодействия таурина с ионами железа объясняет его угнетающее влияние на способность образовывать гидроксидрадикалы в присутствии металла в экстремальных ситуациях, а также способность активизировать перекисное окисление липидов (ПОЛ).

В экспериментальной работе Sahin M. A. et al. (2011) была показана возможность снижения ишемических повреждений клеток при применении таурина. Авторами было высказано предположение об участии этого вещества в реализации антиоксидантного механизма.

В работах Вислобокова А.И. и др. (2010) и Громовой О.А. и др. (2010) указано, что перспективным направлением первичной нейропротекции при церебральной ишемии является коррекция дисбаланса возбуждающих и тормозных нейротрансмиттерных систем посредством нормализации физиологических путей образования энергии. Это положение также привлекает внимание исследователей к таурину как нейротрансмиттеру. В исследованиях Wu J. et al. (2008), Чекмана И.С. и др. (2009) показано, что таурин улучшает энергетический обмен, АТФ-зависимую связь кальция с сарколеммой, что в свою очередь может

объяснить его антигипоксический и нейропротекторный эффект при гемической и гистотоксической гипоксии.

Положительное действие таурина на функциональную активность митохондрий обеспечивается за счет антиоксидантных эффектов, восстановления тиоловых белков и регуляции активности митохондриальной поры [Бизунок Н.А., 2015]. Последний механизм возможно и является главным в нейропротективном действии этого ЛС. Подобный факт можно объяснить тем, что таурин как конечный продукт обмена цистеина обладает защитным эффектом при повреждениях, вызванных гомоцистеином.

Данные представленные в работах Li F. et al. (2005), Xu Y. et al. (2008) свидетельствуют, что таурин функционирует в организме как модулятор  $\text{Ca}^{2+}$ . Matus P. et al. (2007) и Bulley S., Shen W. (2010) указывают, что в нейронах сетчатки таурин модулирует концентрацию ионов  $\text{Ca}^{2+}$  путем торможения притока этих ионов, вызванного глутаматом, через потенциал-зависимые кальциевые каналы  $\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулин зависимым путем. Таким образом, таурин модулирует глутаматную нейротрансмиссию, регулируя в то же время степень фосфорилирования специфических белков.

## **1.2 Использование таурина в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний**

Роль таурина в патогенезе ССЗ, а также возможности его применения при их диагностике и лечении обсуждаются на протяжении нескольких десятков лет [Меркулов С.А., Королева М.В., 2013; Yang Y. et al., 2013]. В настоящее время предполагают, что вышеописанные свойства таурина в определенной степени объясняют механизмы его действия при сердечно-сосудистой патологии [Schaffer S.W. et al., 2014]. Эффект таурина опосредован множеством различных биологических и физиологических факторов, в частности антиапоптотическим, и антиоксидантным эффектами,

а также способностью таурина оказывать влияние на осморегуляцию [Das J. et al., 2012; Ito T. et al., 2004; 2008; Yang Y. et al., 2013]. Сосудорасширяющий эффект таурина был выявлен при введении его в изолированный гистологический препарат сосудистой стенки. Результаты исследований на изолированных гистологических препаратах показали, что таурин усиливает расслабление гладкой мускулатуры сосудистой стенки, препятствует уплотнению интимы и апоптозу эндотелиальных клеток, а также снижает воспалительные процессы в компонентах сосудистой стенки, связанные с течением сахарного диабета и ассоциированных с ним сосудистых поражений.

Одним из возможных механизмов развития сосудорасширяющего действия таурина является его действие в качестве осморегуляторного агента. Будучи органическим осмолитом, таурин непосредственно вовлечен в регуляцию увеличения и уменьшения объема клеток в процессе развития осмотического набухания и осмотического сжатия, соответственно. Изменение объема клеток, как правило, связано с изменениями внеклеточных и внутриклеточных концентраций электролитов/ионов, которые могут быть вызваны воздействием различных биоактивных веществ, индуцирующих изменения в проницаемости мембран. Снижение объема клеток связано с оттоком из них таурина, в то время как захват таурина клетками ассоциирован с повышением их объема [Alfieri R.R. et al., 2002]. Подобные изменения клеточного объема оказывают влияние на все внутриклеточные процессы, включая ионный обмен и работу различных транспортных систем, а также функционирование чувствительных к осмотическому давлению сигнальных каскадов. Таким образом, логично предположить, что осморегуляторный эффект таурина приводит к изменению работы сигнальных каскадов, регулирующих функции сосудистого русла (и соответственно, артериальное давление), возможно, благодаря воздействиям на эндотелиальные и/или гладкомышечные клетки сосудов.

Модулирующая роль таурина в регуляции проницаемости и текучести клеточных мембран, предположительно, имеет значение для регуляции структуры, морфологии и функций большого количества связанных с мембранами белков, например, рецепторов, транспортных белков, ионных каналов, G-белков и эффекторных ферментов [Adams D.J., 1994]. В сосудистом русле этот эффект может быть реализован благодаря изменению ответа эндотелиальных клеток и гладкой мускулатуры сосудистой стенки на воздействие вазоактивных агентов.

К настоящему времени установлено, что в физиологических условиях концентрация таурина в клетке поддерживается на высоком уровне за счет совокупности эндогенного биосинтеза и активного транспорта через мембрану специфическим белком-переносчиком (TauT) [Ito T. et al., 2010]. Поскольку таурин синтезируется в кардиомиоцитах в крайне ограниченном количестве, высокое его содержание в клетке обеспечивается в основном за счет трансмембранного транспорта [Милош Т.С., Максимович Н.Е., 2014; Kendler B.S., 2006]. Ключевым фактором поддержания внутриклеточной концентрации таурина является его  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -зависимый TauT перенос из плазмы крови в клетки [Yamashita A. et al., 2005]. В условиях ишемии отмечается выраженное снижение внутриклеточной концентрации таурина вместе со снижением экспрессии TauT. В экспериментах было показано, что preconditioning с использованием таурина позволяет предотвратить снижение экспрессии TauT, увеличить внутриклеточную концентрацию таурина и снизить выраженность повреждения кардиомиоцитов в условиях ишемии [Zhang Y. et al., 2013].

TonEBP (tonicity-response element-binding protein — тонус-чувствительный-элемент-связывающий белок) — белок из семейства транскрипционных факторов  $\text{rel/NF}\kappa\text{B/NFAT}$ , который изначально был открыт как фактор, участвующий в реализации ответа клетки на гипертонический стресс [Ho S.N., 2003; Woo S.K. et al., 2002]. Показано, что TonEBP может регулировать экспрессию ряда таргетных генов,

ответственных за метаболизм органических осмолитов, в частности TauT [Ito T. et al., 2004], активный центр TonEBP находится в 5'-промоторном конце гена TauT [Ito T. et al., 2004]. Однако, физиологическая роль TonEBP при ишемии миокарда остается неизвестной. Также до конца не понятно участие TonEBP в модуляции экспрессии TauT, индуцируемой таурином в условиях ишемии.

В исследовании Yang Y. et al. (2015) была показана роль сигнального пути TonE (tonicity-responsive element — тонус-чувствительный элемент)/TonEBP в активации экспрессии гена TauT, индуцированной таурином в условиях ишемического повреждения как *in vivo*, так и *in vitro*. Авторы оценивали активность TonEBP путем регуляции его экспрессии и его роль в реализации противоапоптотического и антиоксидантного эффекта таурина в ишемизированных кардиомиоцитах. Было показано, что таурин способен ингибировать протеосомальную деградацию TonEBP в условиях ишемии и выступать промотором транслокации TonEBP в ядро. Была выявлена корреляция защитного эффекта TonEBP и его способности активировать экспрессию TauT, увеличивать концентрацию таурина, предотвращая таким образом гибель клетки посредством реализации антиоксидантного и противоапоптотического эффектов. Получено подтверждение тому, что защитный эффект таурина при ишемическом повреждении является TonEBP-зависимым. Полученные данные позволили авторам предположить, что TonEBP/TauT/тауриновый сигнальный путь является важной терапевтической мишенью при инфаркте миокарда.

Установлено, что экспрессия TauT снижается на фоне ишемии миокарда, при этом экзогенный таурин способен активировать экспрессию TauT, увеличивая таким образом, захват экзогенного таурина клеткой [Zhang Y. et al., 2013]. Регуляция активности TauT была обнаружена в различных органах и системах организма человека, в частности, в тканях почки, печени, сердца и головного мозга [Рукан Т.А. и др., 2013; Han X., Chesney R.W., 2010; Ito T. et al., 2009]. Предполагается, что TonEBP может являться

ключевой молекулой, задействованной в транскрипции ряда таргетных генов, в том числе TauT [Kempson S.A. et al., 2005; Tong E.H. et al., 2006].

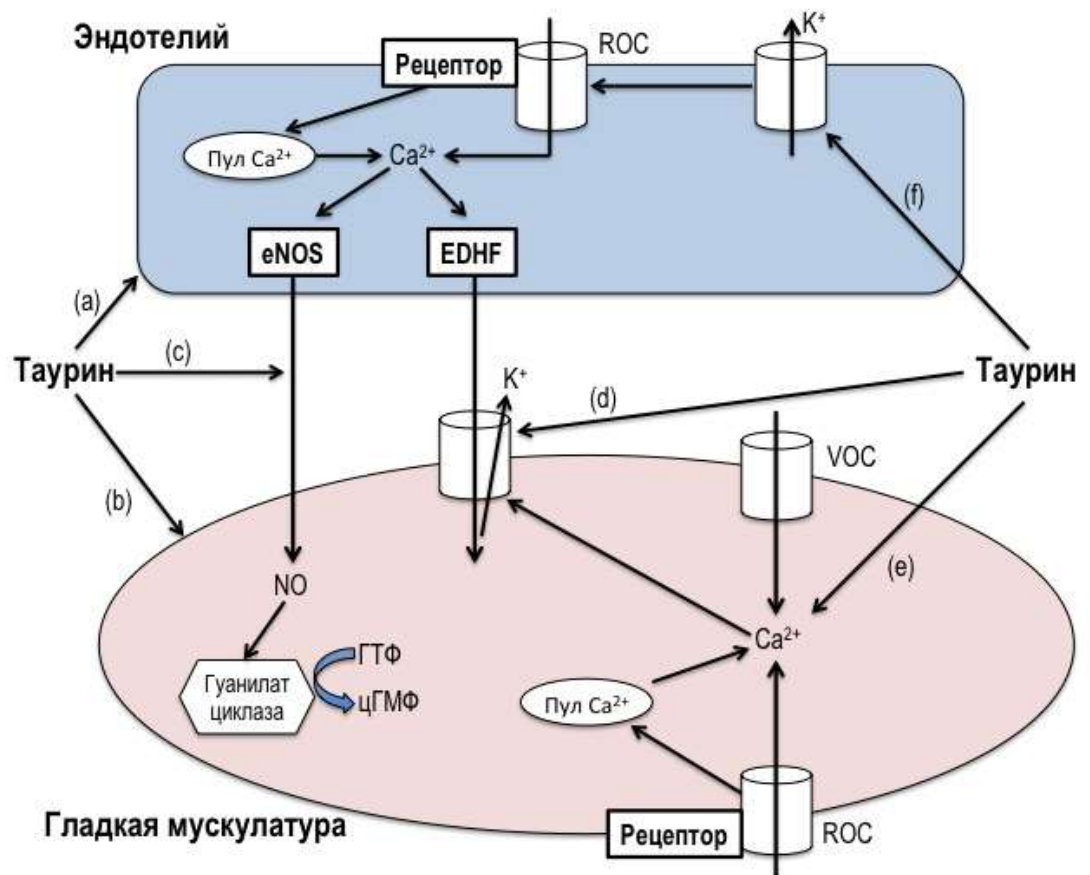
Было установлено, что таурин способен ингибировать экспрессию убиквентина и снижать протеосомальную деградацию TonEBP при ишемии, что подтверждает гипотезу об участии TonEBP в реализации защитного эффекта таурина [Tong E.H. et al., 2006]. При этом показано, что активность TonEBP регулируется в основном на уровне ядерно-цитоплазматического распределения [Loyher M.L. et al., 2004], и что активированный TonEBP может дополнительно увеличивать экспрессию мРНК генов, регулирующих последующие звенья сигнальных каскадов [Hsin Y.H. et al., 2011].

Проведенные к настоящему времени исследования подтвердили ключевую роль TonEBP как важнейшего антиоксиданта и антиапоптотической молекулы, а антиоксидантный и противоапоптотический эффекты таурина являются TonEBP-зависимыми.

По мнению Abebe W., Mozaffari M. (2011) такие процессы, связанные с вазорелаксацией, как индуцированное таурином высвобождение NO сосудистым эндотелием, открытие калиевых каналов гладкомышечных клеток и снижение внутриклеточной концентрации ионов кальция, могут быть связаны с этим модулирующим воздействием таурина на сосудистое русло (рисунок 1.2).

Данные об эффектах, оказываемых таурином на сосудистое русло организма человека, весьма ограничены, причем их большая часть получена в клинических исследованиях с участием пациентов, страдающих от артериальной гипертензии. Было показано, что прием таурина в качестве БАД (6 г/сутки перорально) у пациентов с эссенциальной гипертензией, находящихся на диете с ограниченным потреблением соли, снижает проявления АГ через 6 недель лечения, что проявлялось снижением систолического, диастолического и среднего артериального давления (АД) [Kohashi N., Katori R., 1983]. Исследователи считают, что выявленный

эффект применения таурина связан с его воздействием на кинин-калликреиновую систему почек и простагландиновую систему.



**Рисунок 1.2** Гипотетические механизмы сосудорасширяющего действия таурина [Abebe W., Mozaffari M., 2011]

Таурин рассматривался в экспериментальных и клинических исследованиях новых подходов к лечению некоторых сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, кардиомиопатии и хронической сердечной недостаточности [Militante J.D., Lombardini J.B., 2004; Gompf R.E., 2005].

В экспериментальной модели ХСН в ткани сердца собаки [Peterson M.B. et al., 1973] и кролика [Takahara K. et al., 1986], а также в мышечной стенке левого желудочка у пациентов, причиной смерти которых послужила ХСН [Huxtable R., Bressler R., 1974], был обнаружен повышенный уровень таурина.

В ряде исследований было показано, что введение таурина снижает смертность кроликов при моделировании сердечной недостаточности [Takahara K. et al., 1986] и уменьшает тяжесть выраженности ХСН [Azuma J. et al., 1983]. Исследования на животных показали, что применение таурина предотвращает или замедляет развитие ХСН, снижает смертности и, соответственно, увеличивает выживаемость [Orlova T.R. et al., 1991; Elizarova E.P. et al., 1993].

Результаты немногочисленных клинических исследований и данные, полученные в ходе экспериментов на животных с нормальным и повышенным АД, а также при моделировании СД в экспериментах свидетельствуют о том, что ряд механизмов, описанных в ходе исследований на животных моделях, могут реализовываться и в организме человека.

Так, снижение систолического, диастолического и среднего АД было выявлено у пациентов с АГ, принимавших таурин в дозе 6 г/сут в течение 7 дней [Fujita T. et al., 1987]. Как и ожидалось, у пациентов, принимавших плацебо, статистически значимых изменений величин АД не наблюдалось.

Экспериментальные исследования показали, что применение таурина не вызывает значимых изменений АД у животных с исходно нормальными его величинами [Fujita T. et al., 1987].

Результаты клинических исследований показали, что пероральный прием таурина в дозе 3 г/сут в течение 8 недель приводил к снижению систолического и диастолического АД у 65% больных с АГ [Ogawa M. et al., 1985]. В то же время причины неэффективности таурина у другой части пациентов остались невыясненными.

В дополнение к антигипертензивному действию, прием таурина также вызывает благоприятные эффекты у пациентов с диабетическим поражением сосудистого русла. Было установлено, что у молодых пациентов с СД I типа пероральный прием таурина в течение 2 недель вызывает снижение ригидности артериальной стенки [Moloney M.A. et al., 2010]. На основании этих наблюдений было сделано предположение, что таурин потенциально

может применяться как препарат для долгосрочного лечения пациентов с диабетической ангиопатией, в частности, с целью предупреждения прогрессирования атеросклероза и других ССЗ.

Влияние действие таурина как антиоксиданта и промотора экспрессии eNOS представляется весьма важным в контексте повышенной продукции и накопления NO, высвобождаемого эндотелиальными клетками. Этот феномен также вносит свой вклад в процессы вазорелаксации и снижения АД, обусловленные введением таурина в организм [Чуракаев М.В., 2016; Charreau B., 2011].

Заслуживают внимания результаты экспериментального исследования роли таурина в функционировании сосудистого русла, проведенного на ТАУТ-нокаутных мышах [Ito T. et al., 2008]. Данная модель позволяет изучать ответ организма животных на различные условия, влияющие на функции сосудистого русла и АД.

Также считают, что в плане профилактики и лечения ССЗ большое значение имеет действия препарата на липидный обмен. Так, Yanagita T. et al. (2008) в своей работе приводят данные о его гипохолестеринемических свойствах. Показано, что таурин усиливает биотрансформацию холестерина в желчные кислоты, в свою очередь, увеличенное количество желчных кислот может усилить выведение холестерина из организма.

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

Xu Y. et al. (2008) считают, что за счет антиоксидантного эффекта таурин может уменьшить окисление ЛПНП и таким образом ослабить

процесс развития атеросклероза. По данным Liao X. et al. (2007), что переносчик таурина экспрессируется в клетках гладких мышц сосудов, что позволяет предположить важную роль таурина в сосудистой функции.

По мнению Ito T., Azuma J. (2004), прием таурина предотвращает возникновение эндотелиальной дисфункции - начального события формирования атеросклеротического поражения за счет улучшения функции моноцитов. Ulrich-Merzenich G. et al. (2007) указывают, что развитие эндотелиальной дисфункции, вызванной высоким уровнем глюкозы и окисленными ЛПНП, может предотвращаться при приеме таурина за счет снижения регуляции апоптоза и молекул адгезии.

По результатам исследования Yanagita T. et al. (2008), таурин редуцирует секрецию аполипопротеина B100.

Yoshioka M. et al. (2007) в своей работе показали, что антигипертензивный эффект таурина может быть частично следствием его воздействия на сердечно-сосудистый центр в продолговатом мозгу и снижения концентрации моноаминов в ЦНС. А поскольку таурин блокирует эффекты ангиотензина II, что также является одним из механизмов его антигипертензивного действия, то, по мнению Xu Y. et al. (2008), таким образом может уменьшиться стрессовое воздействие на сердечно-сосудистую систему.

В исследовании Sinha M. et al. (2008) были выявлены антиаритмические эффекты таурина. Показано, что благодаря воздействию на продолжительность потенциала действия посредством модуляции внутриклеточного содержания калия, таурин проявляет инотропное действие на миокард. Авторы полагают, что эффект таурина хронической сердечной недостаточности (ХСН) обусловлен следующими механизмами:

- усилением выведения натрия;
- секрецией натрийуретического фактора и вазопрессина;
- повышением активности кальциевых потоков;

- усилением инотропной и адренергической активности за счет влияния на уровень цАМФ;
- усилением влияния ангиотензина II на транспорт кальция;
- усилением синтеза белка.

В работе Чокинэ В.К. (2011) представлены данные, свидетельствующие о том, что увеличение активности цитокинов при ХСН повышает потребность организма в цистеине и таурине. Показано, что таурин вызывает плеiotропный эффект, активизируя продукцию цитокинов и эйкозаноидов.

В постинфарктном периоде добавки таурина помогают стабилизировать электрическую возбудимость мембран, модулируя концентрацию  $\text{Ca}^{2+}$  и одновременно снижая агрегационную способность тромбоцитов. По данным Das J. et al. (2008), кардиопротекторная роль таурина реализуется благодаря его антиоксидантным эффектам, таким как:

- снижение синтеза маркеров оксидативного стресса - GPR78 и CHOP;
- связывание гипохлорной кислоты;
- подавление  $\text{NaF}$ -индуцированной цитотоксичности.

В исследование Аверина Е.Е. (2014) было включено 48 пациентов с ХСН в возрасте от 21 года до 62 лет. В группы больных ХСН ишемической этиологии, принимавших и не принимавших после операции коронарного шунтирования (КШ) таурин, было включено по 12 мужчин. В группы больных ХСН, обусловленной приобретенными пороками сердца, которым после протезирования клапанов сердца был назначен или не назначен таурин, были включены по 12 больных. Таурин (Дибикор, ООО «ПИК-ФАРМА», Россия) назначался в дозе 250 мг 2 раза в день в течение 3 месяцев. По результатам обследования в группах пациентов, которым проводилось протезирование клапанов сердца и КШ, принимавших таурин, достоверно увеличились значения ФВ ЛЖ и снизился индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Было отмечено существенное улучшение качества жизни больных, по результатам теста САН в группах пациентов, принимавших

таурин, было выявлено увеличение показателей самочувствия, активности и настроения.

В настоящее время экспериментально доказано актопротекторные свойства таурина, его метаболитотропное влияние при нагрузке в условиях гипо- и гипертермии. Установлена высокая эффективность при нейроциркуляторной дистонии и в комплексном назначении при АГ и ишемической болезни сердца (ИБС). Полагают, что высокая эффективность таурина обусловлена его метаболической природой, содержанием в органах и тканях организма, регулирующим влиянием на обмен веществ. Препарат сохраняет энергетические ресурсы, необходимые для процессов сокращения мышц, непосредственно влияя на сократительные белки, повышает содержание ионизированного кальция в кардиомиоцитах и скелетных мышцах, предупреждает перегрузку митохондрий ионами кальция.

К настоящему времени установлено, что таурин участвует в патогенезе острого инфаркта миокарда. Показано, что в условиях ишемии внутриклеточное содержание таурина в миокарде значительно уменьшается [Wojcik O.P. et al., 2010; Schaffer S.W., Azuma J., 1992; Schaffer S.W. et al., 2014], что позволяет предположить, что применение таурина может рассматриваться в качестве одного из перспективных направлений консервативного лечения ИБС.

При ОИМ в миокарде и плазме крови зарегистрированы нарушения метаболизма ряда свободных аминокислот, в том числе и таурина [Kennergren C. et al., 1999]. В ряде исследований было показано, что при развитии ишемии в миокарде снижается содержание таурина, что позволяет рассматривать это вещество в качестве потенциального биомаркера ишемии миокарда [Yang Y. et al., 2013]. Снижение уровня таурина было отмечено и при других заболеваниях ССЗ, в частности, при артериальной гипертензии и гипертрофии миокарда [Modi P. et al., 2006], что позволяет предположить, что таурин может выступать в роли кардиопротектора [Yang Y. et al., 2013].

Venturini A. et al. (2009) полагают, что кардиопротекторная роль таурина связана с его способностью влиять на ток  $\text{Ca}^{2+}$ . При ишемии анаэробный метаболизм приводит к увеличению продукции лактата и снижению внутриклеточного pH. В свою очередь уменьшение pH инициирует  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обмен, повышая внутриклеточную концентрацию  $\text{Na}^+$ . Реперфузия, следующая за продолжительной ишемией, может привести к необратимым изменениям, вызванным накоплением  $\text{Ca}^{2+}$  через за счет  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмена и образования активных форм кислорода (АФК).

При этом таурин защищает миокард от повреждений за счет предотвращения избыточного накопления  $\text{Ca}^{2+}$  вследствие ингибции  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмена.

В работе Xu Y. et al. (2008) показана возможность обеспечения кардиопротекцию путем применения таурина в условиях ишемии-реперфузии благодаря своим антиоксидантным свойствам. При этом снижается степень повреждения мембран кардиомиоцитов, вызванного окислением и последующего избыточного накопления  $\text{Ca}^{2+}$  внутри клетки.

Известно, что кардиохирургические вмешательства с применением искусственного кровообращения существенно нарушаются метаболический статус миокарда. В работе Suleiman M.S. et al (1993) было продемонстрировано снижение концентрации таурина в биоптатах миокарда после кардиopleгии. При этом авторами было предложено применение препаратов, содержащих таурин, что могло бы, по их мнению, уменьшить выраженность ишемического повреждения сердечной мышцы.

В исследовании Doddakula K. K. et al. (2010) был показан противовоспалительный и противоаритмический эффект применения тауринсодержащих растворов для кардиopleгии.

По данным Takatani T. et al. (2004), при наличии адекватного количества таурина существенно снижается степень вызванного  $\text{Ca}^{2+}$  повреждения миокарда, возможно, за счет взаимодействия между таурином и мембранными белками. При этом исследователи предполагают, что

способность таурина стабилизировать мембраны связана с предупреждением супрессии мембраносвязанной  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы.

Кроме того, установлено, что таурин эффективно предотвращает апоптоз миокардиоцитов, вызванный ишемией, за счет торможения сборки Араф-1/каспаза-9 апоптосом. В работе Azuma M. et al. (2000) выявлено, что таурин частично блокирует эффект ангиотензина II в кардиомиоцитах. Таурин уменьшает вызванную ангиотензином II гипертрофию миокарда за счет ингибирования активации протеинкиназы C и митоген-ассоциированной протеинкиназы, авторы полагают, что поскольку ангиотензин II генерирует АФК, возможно, что антагонизм таурина с ангиотензином II является также следствием его антиоксидантных эффектов.

В исследовании Azuma et al. (1985) назначение таурина в дозировке 2 г два раза в день на 4 или на 8 недель у 24 пациентов с ХСН позволило улучшить клинические показатели и функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA. В двойном слепом перекрестном исследовании с участием 14 пациентов с ХСН Azuma J. et al. (1985) назначение таурина на 4 недели позволило улучшить функциональный класс СН по NYHA, уменьшить крепитацию при аускультации легких и улучшить данные рентгенографического исследования легких, по сравнению с плацебо.

В другом исследовании Azuma J. et al. (1992) проводилась оценка эффективности перорального приема таурина (3 г в сутки) и кофермента Q10 (КоQ10) (30 мг в сутки) у 17 пациентов со вторичной ХСН, развившейся как осложнение ишемической или идиопатической дилатационной кардиомиопатии с фракцией выброса левого желудочка менее 50%. Было отмечено значительное улучшение систолической функции после 6 недель лечения.

Положительный эффект таурина на функцию левого желудочка может объясняться его регуляторной ролью относительно клеточного гомеостаза  $\text{Ca}^{2+}$ , опосредуемого за счет влияния на активность потенциал-чувствительных кальциевых каналов, регуляции натриевых каналов и через

Na–Ca обмен и Na<sup>+</sup>-тауриновый котранспорт [Doerner J.M. et al., 2015; Soukoulis V. et al., 2009]. Таким образом, таурин влияет на внутриклеточную концентрацию Ca<sup>2+</sup>. Таурин также является мощным антиоксидантом, чем также может отчасти объясняться его положительное влияние на состояние пациентов с СН [Oudit G.Y. et al., 2004].

Для миокарда с нарушенной функцией характерна повышенная концентрация кальция, которая приводит к снижению энергетического обмена и повышению оксидативного стресса [Allard M.L. et al., 2006]. Таурин оказывает множество других эффектов на сердечно-сосудистую систему, в частности положительно влияет на функцию эндотелия крупных сосудов [Fennessy F.M. et al., 2003]. Роль этого эффекта таурина в улучшении состояния пациентов с ХСН на данный момент обсуждается.

Федулаев Ю.Н. и др. (2007) проводили исследования влияния таурина на динамику dQT, частоту нарушений сердечного ритма. Показано, что dQT обусловлена в основном изменениями конечного отрезка интервала QT и отражает, таким образом, неомогенность процессов реполяризации.

В исследовании Гордеева И.Г. и др. (2012) было установлено, что применение таурина у пациентов с ХСН II ФК NYHA на фоне постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) приводит к достоверному уменьшению dQT в сравнении с пациентами контрольной группы и оказывает положительное воздействие на динамику данного показателя у пациентов с ХСН III ФК NYHA, получавших стандартную терапию.

В исследовании Стаценко М.Е. и др. (2014) авторы обследовали 60 больных обоего пола в раннем постинфарктном периоде с ХСН II–III функциональных классов (ФК) по NYHA и сопутствующим СД2. Пациенты были рандомизированы в две группы по 30 человек: 1-я – пациенты, получавшие базисную терапию сердечной недостаточности и базисную антидиабетическую терапию, и 2-я группа – пациенты, принимавшие дополнительно к базисному лечению ХСН и СД таурин в дозе 500 мг 2 раза в сутки. Была проведена оценка влияния 16-недельной терапии таурином на

ФК сердечной недостаточности, структурно-функциональные параметры сердца, углеводный, липидный обмены, показатели вариабельности ритма сердца и МЦ, эластические свойства магистральных сосудов у больных ХСН с сопутствующим СД2. Авторами показано, что включение таурина в состав базисной терапии ХСН и СД2 на уровне статистической тенденции снижает в крови уровень мозгового натрийуретического пропептида, значительно увеличивает фракцию выброса ЛЖ, снижает уровни глюкозы, гликированного гемоглобина. Отмечается снижение инсулинорезистентности наряду со снижением концентраций липопротеидов низкой плотности и триглицеридов. Установлено, что выявленные изменения способствуют нормализации деятельности вегетативной нервной системы, при этом снижается доля больных с гиперсимпатикотонией, что способствует клинически значимому снижению жесткости сосудистой стенки магистральных артерий, достоверно улучшая ее эндотелиальную функцию.

Показано, что на фоне приема таурина наблюдается достоверное повышение доли у больных с ХСН и СД2 с нормоциркуляторным гемодинамическим типом микроциркуляции за счет снижения частоты выявления спастического типа. Авторы делают заключение о целесообразности включения таурина в состав базисной терапии ХСН и СД2 в раннем постинфарктном периоде.

Целью исследования Beyranvand M. et al. (2011) была оценка влияния применения таурина на переносимую физическую нагрузку пациентов с ХСН. Было показано, что назначение 500 мг таурина три раза в день пациентом с ХСН II и III класса по NYHA, с медикаментозной коррекцией заболевания, позволяло увеличить время нагрузки, METS, и преодолеваемой дистанции.

Способность таурина предотвращать потерю калия миокардом можно рассматривать как один из этапов лечения ХСН на фоне ИБС. В печени из таурина образуются активные метаболиты: карбамилтаурин, фосфотауроциамин, изотионовая кислота. Последняя, в свою очередь, может

контролировать возбудимость клеточной мембраны посредством аккумуляции катионов, т. к. она является сильным анионом. Исходя из этого, механизм изменения электрической активности сердечной мышцы под действием таурина можно представить следующим образом: проникая внутрь КМЦ, таурин превращается в изотионувую кислоту, которая, как анион, способствует удержанию внутриклеточных ионов калия, что ведет к стабилизации МП. Стабилизация МП в свою очередь способствует нормализации ритма сердца.

### **Заключение**

Анализ данных литературы свидетельствует о наличии большого числа сообщений о том, что таурин обладает выраженным сосудорасширяющим, антиагрегантным, гипогликемическим, антитоксическим действием, регулирует активность ренин-ангиотензиновой и калликреинкининовой систем. Установлено, что препарат влияет на сосудистое русло путем воздействия на различные мишени.

Таурин может выступать в качестве антипролиферативного и антиоксидантного агента в гладкомышечных клетках сосудов. В клетках эндотелия таурин способен подавлять апоптоз и воспалительные процессы, а также снижать оксидативный стресс путем повышения образования NO. Установлено, что прием таурина сопровождается нормализацией АД у больных артериальной гипертензией, а также способствует снижению жесткости стенок артерий.

Однако влияние таурина на организм, в частности, у больных кардиологического профиля до конца не изучено, не ясны некоторые механизмы, по которым развиваются уже известные эффекты этого вещества. Это свидетельствует о необходимости проведения дальнейших клинических исследований, результаты которых будут способствовать разработке стратегий применения таурина в лечении различных сердечно-сосудистых заболеваний.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Организация (дизайн) работы

В исследование было включено 95 больных с постинфарктным кардиосклерозом и со стенокардией напряжения II и III функционального класса (ФК), проходивших обследование и лечение в кардиологическом отделении 15 ГКБ им. О.М. Филатова и в консультативно-диагностическом центре 15 ГКБ им. О.М. Филатова г. Москвы.

Проведено плацебо-контролируемое рандомизированное исследование. Для включения пациента в исследование диагноз основного заболевания, установленный на основании жалоб больных, анамнеза, клинических симптомов болезни, был подтвержден инструментальными методами исследования: ЭКГ, результатами пробы с физической нагрузкой, данными холтеровского мониторирования и эхокардиографии.

В исследование были включены пациенты, отказавшиеся от реваскуляризирующих вмешательств по тем или иным причинам.

Критериями исключения из исследования были: нарушения ритма и проводимости сердца (мерцательная аритмия, атриовентрикулярная блокада II-III степени, устойчивая желудочковая тахикардия, полная блокада ножек пучка Гиса), хроническая сердечная недостаточность IIБ ст. и выше, беременность, кормление грудью, сахарный диабет.

После подписания информированного согласия пациенты были распределены случайным образом на две группы:

- основную группу составили 48 пациентов, которым к стандартной терапии добавлен таурин (Дибикор, «ПИК-ФАРМА» Россия, 750 мг/сут);
- группу сравнения - 47 пациентов, которые получали стандартную терапию и плацебо.

Продолжительность лечения составила 3 месяца. Для оценки стойкости терапевтического эффекта проводимого лечения измеряли показатели спустя 3 месяца после окончания лечения.

## 2.2. Клиническая характеристика больных

Всего в исследование было включено 46 мужчин и 49 женщин, при этом в основной группе было 29 мужчин и 19 женщин, средний возраст  $65,8 \pm 7,2$  года, в группе сравнения - 47 пациентов (30 мужчин и 17 женщин), средний возраст  $63,6 \pm 6,9$  лет. Таким образом, значимых межгрупповых различий по половозрастным показателям выявлено не было.

Распределение больных по возрасту представлено в таблице 2.1. Как видно, большинство пациентов обеих групп были в возрасте от 61 до 70 лет. Значимых межгрупповых различий по возрасту выявлено не было.

Таблица 2.1

**Распределение пациентов по возрасту**

| Возраст, лет | Группа сравнения<br>(n=47) |      | Основная группа<br>(n=48) |      | Всего<br>(n=95) |      |
|--------------|----------------------------|------|---------------------------|------|-----------------|------|
|              | Абс.                       | %    | Абс.                      | %    | Абс.            | %    |
| 56-60        | 3                          | 6,4  | 5                         | 10,4 | 8               | 8,4  |
| 61-65        | 16                         | 34,0 | 18                        | 37,5 | 34              | 35,8 |
| 65-70        | 18                         | 38,3 | 20                        | 41,7 | 38              | 40,0 |
| 71-75        | 7                          | 14,9 | 5                         | 10,4 | 12              | 12,6 |

Давность ИМ у обследуемых составляла от 1,5 месяцев до года.

Результаты сравнительного анализа анамнестических данных и проявлений сердечно-сосудистой патологии у пациентов основной группы и группы сравнения приведены в таблицах 2.1-2.4.

В таблице 2.2 представлены средние значения систолического и диастолического АД у обследуемых. Среднее значение показателя

систолического давления у пациентов группы сравнения ( $148,2 \pm 17,9$  мм рт. ст.) было несколько выше, чем в основной группе ( $146,5 \pm 16,2$  мм рт. ст.).

Таблица 2.2

**Уровни артериального давления у пациентов основной группы и группы сравнения**

| Артериальное давление      | Группа сравнения (n=47) |                   | Основная группа (n=48) |                   |
|----------------------------|-------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|
|                            | Среднее                 | Станд. отклонение | Среднее                | Станд. отклонение |
| Систолическое, мм рт. ст.  | 148,2                   | 17,9              | 146,5                  | 16,2              |
| Диастолическое, мм рт. ст. | 86,2                    | 11,6              | 88,1                   | 13,5              |

Среднее диастолическое давление, напротив, в основной группе ( $88,1 \pm 13,5$  мм рт. ст.) было несколько выше, чем у пациентов группы сравнения ( $86,2 \pm 11,6$  мм рт. ст.). При этом значимых межгрупповых отличий параметров АД у больных, включенных в исследование, выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

В таблице 2.3 представлена характеристика неспецифических жалоб, предъявляемых пациентами на момент начала исследования. Так, чаще всего пациенты группы сравнения и основной группы жаловались на слабость (63,8% и 66,7%, соответственно), реже - на головную боль (23,4% и 16,7%, соответственно), а также на нарушения сна - 21,3% и 18,8 % пациентов соответственно в группе сравнения и основной группе. Также были отмечены жалобы на головокружения (6,4% - в основной группе и 10,4% - в группе сравнения). По частоте предъявляемых жалоб статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Сведения о наличии сопутствующих заболеваний у обследуемых пациентов представлены в таблице 2.4. В каждой из групп более половины пациентов страдали от артериальной гипертензии. В основной группе АГ I-II

ст. отмечена у 20,8% больных, АГ III ст. – в 39,6% случаях. В группе сравнения частота этой патологии составила 19,2% для I-II ст. и 36,2% - АГ III ст.

Таблица 2.3

**Частота предъявления жалоб обследуемыми пациентами**

| Жалобы         | Группа сравнения (n=47) |      | Основная группа (n=48) |      |
|----------------|-------------------------|------|------------------------|------|
|                | Абс.                    | %    | Абс.                   | %    |
| Слабость       | 30                      | 63,8 | 32                     | 66,7 |
| Головокружения | 3                       | 6,4  | 5                      | 10,4 |
| Головная боль  | 11                      | 23,4 | 8                      | 16,7 |
| Нарушения сна  | 10                      | 21,3 | 9                      | 18,8 |

Среди других сопутствующих заболеваний имели место заболевания желудочно-кишечного тракта (у 22,9% пациентов основной группы и 34,0% больных группы сравнения). В частности, больные страдали от язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хронического гастрита и хронического некалькулёзного холецистита, которые на момент включения в исследование находились в стойкой ремиссии.

У пациентов обеих групп были выявлены сопутствующие заболевания опорно-двигательной системы - остеоартроз (у 23,4 % пациентов группы сравнения и у 16,7% больных основной группы).

У 12,8% пациентов основной группы и 8,3% больных группы имел место хронический бронхит в фазе ремиссии. Значимых межгрупповых различий по частоте сопутствующих заболеваний у больных с ПИКС, включенных в исследование, отмечено не было.

У пациентов группы сравнения среднее значение ИМТ составило  $26,9 \pm 3,3$  кг/м<sup>2</sup> и было несколько ниже, чем в основной группе ( $27,4 \pm 3,6$  кг/м<sup>2</sup>), хотя значимых межгрупповых отличий при этом отмечено не было.

Таблица 2.4

**Характеристика сопутствующих заболеваний у пациентов основной группы и группы сравнения**

| Заболевания                                                                                                                         | Группа сравнения<br>(n=47) |      | Основная группа<br>(n=48) |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------|---------------------------|------|
|                                                                                                                                     | Абс.                       | %    | Абс.                      | %    |
| АГ I-II ст.                                                                                                                         | 9                          | 19,2 | 10                        | 20,8 |
| АГ III ст.                                                                                                                          | 17                         | 36,2 | 19                        | 39,6 |
| Заболевания органов дыхания<br>(хронический бронхит в стадии ремиссии)                                                              | 6                          | 12,8 | 4                         | 8,3  |
| Заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии) | 16                         | 34,0 | 11                        | 22,9 |
| Заболевания почек и мочевыводящих путей<br>(мочекаменная болезнь, пиелонефрит в стадии ремиссии)                                    | 3                          | 6,4  | 4                         | 8,3  |
| Заболевания опорно-двигательной системы<br>(остеоартрозы)                                                                           | 11                         | 23,4 | 8                         | 16,7 |

Доля больных с ожирением, а также частоты курения обследуемых пациентов представлены в таблице 2.5. Как видно, в основной группе была несколько выше доля пациентов с ожирением (27,1%), у которых ИМТ превышал  $30 \text{ кг/м}^2$ , чем в группе сравнения, где значение данного показателя составило 27,1%.

Доля курящих пациентов в группе сравнения была на 10% ниже (38,3%), чем в основной группе, где значение данного показателя составило 38,3%. Количество пациентов, бросивших курить, в обеих группах было одинаковым и составило 5 человек, соответственно 14,9 и 14,6 % в группе сравнения и основной группе. Различия между группами по показателям ИМТ и курения не достигали уровня статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

Таблица 2.5

**Индекс массы тела и характеристика курения у пациентов  
основной группы и группы сравнения**

| Характеристики          | Группа сравнения (n=47) |      | Основная группа (n=48) |      |
|-------------------------|-------------------------|------|------------------------|------|
|                         | Абс.                    | %    | Абс.                   | %    |
| ИМТ>30кг/м <sup>2</sup> | 12                      | 25,5 | 13                     | 27,1 |
| Курят                   | 18                      | 38,3 | 20                     | 41,7 |
| Бросили курить          | 7                       | 14,9 | 7                      | 14,6 |

### 2.3. Схема лечения больных

Пациентов включали в исследование в стабильном состоянии, они получали унифицированную стандартную терапию, рекомендованную Европейским обществом кардиологов и Всероссийским научным обществом кардиологов для лечения ИБС и ХСН: ингибиторы АПФ,  $\beta$ -блокаторы, антагонисты альдостерона, антиагрегант (аспирин либо клопидогрель 75 мг/сут), аторвастатин 20 мг/сут. По показаниям назначали тиазидные либо петлевые диуретики [ЕОС Российские рекомендации ВНОК, 2010]. Терапию не меняли на протяжении в течение 3 месяцев. Пациентам основной группы к стандартной терапии был добавлен таурин (Дибикор, «ПИК-ФАРМА» Россия, 750 мг/сут), а участники группы сравнения получали стандартную терапию и плацебо.

### 2.4. Методы исследования

На каждом этапе исследования выполняли общую оценку клинического состояния пациентов основной группы и группы сравнения, включавшую в себя физический осмотр и определение функционального класса стенокардии в соответствии с рекомендациями Европейского

кардиологического общества, Европейского общества по изучению атеросклероза и Всероссийского научного общества кардиологов (2004).

*Оценка субъективного статуса (жалоб).* Оценку выраженности жалоб обследуемых пациентов проводили с помощью разработанной нами шкалы (таблица 2.6). При этом учитывали жалобы пациентов на утомляемость, сердцебиение, перебои в работе сердца, одышку и боль в сердце. Для каждой жалобы пациент выставлял оценку по пятибалльной шкале от 0 (не беспокоит) до 5 (сильно беспокоит).

*Регистрация электрокардиограммы.* Регистрацию ЭКГ проводили в 12 отведениях (скорость 25 мм/с) всем больным ИБС на аппарате «Cardovit AT-2» (Schiller, Швейцария).

Таблица 2.6

### Оценка субъективного статуса (жалоб) пациента

| ЖАЛОБЫ                  | ОЦЕНКА от 0 до 5<br>(0 - не беспокоит; 5 – сильно беспокоит) |   |   |   |   |   |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------|---|---|---|---|---|
|                         | 0                                                            | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| УТОМЛЯЕМОСТЬ            |                                                              |   |   |   |   |   |
| УЧАЩЕННОЕ СЕРДЦЕБИЕНИЕ  |                                                              |   |   |   |   |   |
| ПЕРЕБОИ В РАБОТЕ СЕРДЦА |                                                              |   |   |   |   |   |
| ОДЫШКА                  |                                                              |   |   |   |   |   |
| БОЛИ В СЕРДЦЕ           |                                                              |   |   |   |   |   |

*Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру.* Суточное мониторирование ЭКГ проводили всем пациентам с использованием автоматической системы мониторинга «MT-100» (Schiller, Швейцария, двухканальный кабель) в условиях обычного двигательного режима в течение 24 ч. Оценивали наличие признаков ишемии, динамику нарушений

сердечного ритма пациентов по числу желудочковых (ЖЭС) и наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС) за 24 ч.

*Оценка вариабельности сердечного ритма.*

В настоящее время общепризнанно, что целый ряд заболеваний, в первую очередь болезни системы кровообращения, сопровождаются изменениями вариабельности сердечного ритма (BCP) [Hirsh J.A., Bishop B., 1992; Di Francesco D., 1991]. При этом у больных, перенесших инфаркт миокарда, как правило отмечается уменьшение BCP, отражающее понижение вагусной активности в отношении сердца. Механизм этого явления в полной мере не изучен, однако предполагаются, что изменения геометрии сердца вследствие наличия некротизированных и несокращающихся сегментов могут приводить к усилению импульсации афферентных симпатических волокон за счет механического растяжения чувствительных окончаний [Sakmann B. et al., 1983], что в свою очередь ослабляет влияние блуждающего нерва на синусовый узел. Также может быть снижена чувствительность клеток синусового узла к нейромодулирующим воздействиям [Trautwein W., Kameyama M., 1986].

Спектральный анализ BP у пациентов, перенесших ОИМ, показал снижение общей и индивидуальных мощностей спектральных компонентов [Akselrod S. et al., 1985]. В то же время выражении мощности НЧ и ВЧ компонентов в нормализованных единицах, и в состоянии контролируемого покоя, и в течение суточной регистрации наблюдается повышение величины НЧ компонента и уменьшение ВЧ [Cerati D., Schwartz P.J., 1991]. Эти изменения могут указывать на сдвиг вагусно-симпатического баланса в сторону ослабления вагусного и доминирования симпатического тонуса. Нарушения механизмов нейронального контроля также проявляются сдвигами суточных колебаний RR-интервалов, а также варьированием ВЧ- и НЧ- спектральных компонентов [Cerati D., Schwartz P.J., 1991; Kamath M.V., Fallen E.L., 1993]. Считают, что изменения, в частности, снижение BCP

может выступать в качестве предиктора смертности и аритмических осложнений у больных, перенесших ОИМ [Alexopoulos D. et al., 1988].

Исследование вариабельности сердечного ритма проводилось на основании результатов суточной регистрации ЭКГ в ходе мониторингирования по Холтеру. В процессе анализа рассчитывали базовые показатели, такие как средняя ЧСС и средняя длительность интервала между соседними нормальными комплексами QRS (средняя длительность NN, мс), а затем статистическими методами определяли следующие производные характеристики временного домена вариабельности сердечного ритма:

- стандартное отклонение всех интервалов NN за сутки (SDNN), которое отражает общую вариабельность сердечного ритма;
- стандартное отклонение средних интервалов NN внутри отдельных 5-минутных промежутков (SDANN), которое отражает низкочастотный компонент вариабельности сердечного ритма;
- индекс SDNN, который представляет собой среднее значение стандартного отклонения NN внутри 5-минутных промежутков за сутки и также описывает общую вариабельность в течение суток;
- показатель RMSSD, который рассчитывается как квадратный корень среднего квадрата разницы между смежными интервалами NN и характеризует высокочастотный компонент вариабельности сердечного ритма.

Также описывали характеристики межинтервальных различий по данным суточной регистрации ЭКГ, в ходе чего определялось количество пар смежных интервалов NN, различающихся по длительности более чем на 50 мс (NN50), более чем на 100 мс (NN100), более чем на 200 мс (NN200), а также их доля от общего числа пар смежных интервалов NN за время записи — pNN50, pNN100 и pNN200, соответственно. Данные показатели также характеризуют быстрые высокочастотные изменения сердечного ритма в рамках физиологической вариабельности [ESCandNASPETaskForce, 1996].

*Нагрузочная проба.* Оценку толерантности к физической нагрузке производили с использованием аппарата «МТМ-1500» (Schiller, Швейцария). Пациенты проходили тредмил-тест по модифицированному протоколу Брюса.

Исследования проводили утром до 12 ч дня. Показаниями к прекращению пробы считали: возникновение приступа стенокардии, регистрацию ишемических признаков хотя бы в одном отведении ЭКГ, достижение субмаксимальной ЧСС, снижение исходного систолического АД более чем на 10 мм рт. ст, повышение систолического АД более 220 мм рт. ст. или диастолического АД более 110 мм рт. ст, регистрация на ЭКГ жизнеугрожающей аритмии, по классификации J.Bigger (1984) в модификации А.В. Недоступ (1999), возникновение синкопе или другой острой неврологической симптоматики. По итогам теста оценивали количество метаболических эквивалентов (МЕТ) для каждого пациента.

*Эхокардиография.* Эхокардиографию проводили с использованием устройства «VIVID 4» (GEHealthcare, Великобритания). При этом пациент находился в положении на левом боку, диагностику проводили по стандартным методикам в одно- и двухмерном режиме из левого парастерального доступа. Оценивали размеры левого предсердия (ЛП), правого предсердия (ПП), фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), ударный объем (УО), размеры задней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки (МЖП), конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический объем (КСО), конечно-диастолический объем (КДО).

*Оценка гликемического статуса.* Оценку гликемического статуса производили путем определения концентрации глюкозы в крови натощак и процентного содержания гликированного гемоглобина на аппарате «AVDIA 1800» (SiemensHealthcareDiagnostics, США-Германия).

*Определение уровня показателей липидного профиля.* Исследовали динамику следующих показателей: концентрация общего холестерина,

концентрация триглицеридов, концентрация ЛПНП и концентрация ЛПВП с помощью аппарата «AVDIA 1800» (SiemensHealthcareDiagnostics, США-Германия).

*Оценка качества жизни.* При оценке качества жизни пациентов, включенных в исследование, применяли Сиэтлский опросник, разработанный J. Spertus и et al. Этот опросник включает 19 вопросов, объединенных по подразделам: 9 вопросов по переносимости физических нагрузок, 1 вопрос по стабильности течения стенокардии, 2 вопроса по частоте ангинозных приступов, 4 вопроса по удовлетворенности лечением и 3 вопроса по восприятию болезни. В зависимости от ответа пациента выставляли оценку от 1 до 5 баллов по каждому вопросу, а затем рассчитывали суммарный балл. Чем выше показатель, тем лучше качество жизни пациента.

## **2.5. Статистическая обработка данных**

Статистическая обработка данных произведена при помощи компьютерной программной продукции STATISTICA 10 for Windows (StatSoft, США). Для всех исследованных количественных параметров вычисляли средние значения и стандартные ошибки средних. Нормальность распределения показателей в группах проверяли с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. При оценке статистической значимости различий между исследуемыми группами применяли параметрический t-критерий Стьюдента (для выборок с доказанным нормальным распределением значений) и непараметрический критерий Манна – Уитни во всех остальных случаях. Для оценки статистической значимости различий между показателями одной группы на разных этапах наблюдения применялся t-критерий Стьюдента для связанных выборок (для выборок с доказанным нормальным распределением значений) и критерий Уилкоксона (для выборок с ненормальным распределением). Для определения различий

частоты проявлений признаков в группах обследуемых больных вычисляли показатель  $\chi^2$ . Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Динамика субъективного статуса (жалоб) у пациентов с постиинфарктным кардиосклерозом

После проведенного лечения у пациентов основной группы было выявлено статистически значимое уменьшение выраженности утомляемости почти в два раза - через 3 месяца от начала лечения с  $1,52 \pm 0,14$  до  $0,83 \pm 0,10$  балла,  $p < 0,001$ ), которое сохранилось и через 6 месяцев от начала исследования -  $0,71 \pm 0,05$  балла (рисунок 3.1). В группе сравнения снижение выраженности жалоб на утомляемость было существенно менее выраженным, значения показателя составили в эти сроки соответственно  $1,30 \pm 0,10$  и  $1,19 \pm 0,08$  балла, что было в обоих случаях значимо выше ( $p < 0,05$ ), чем у больных, в лечении которых использовали таурин.

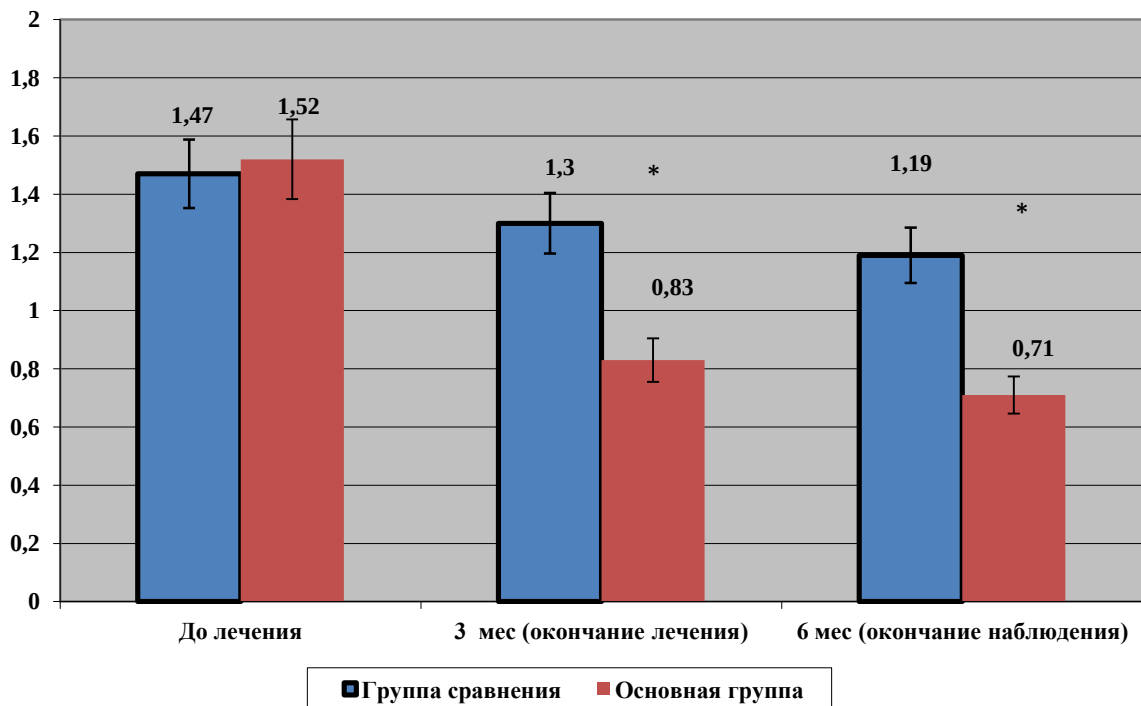
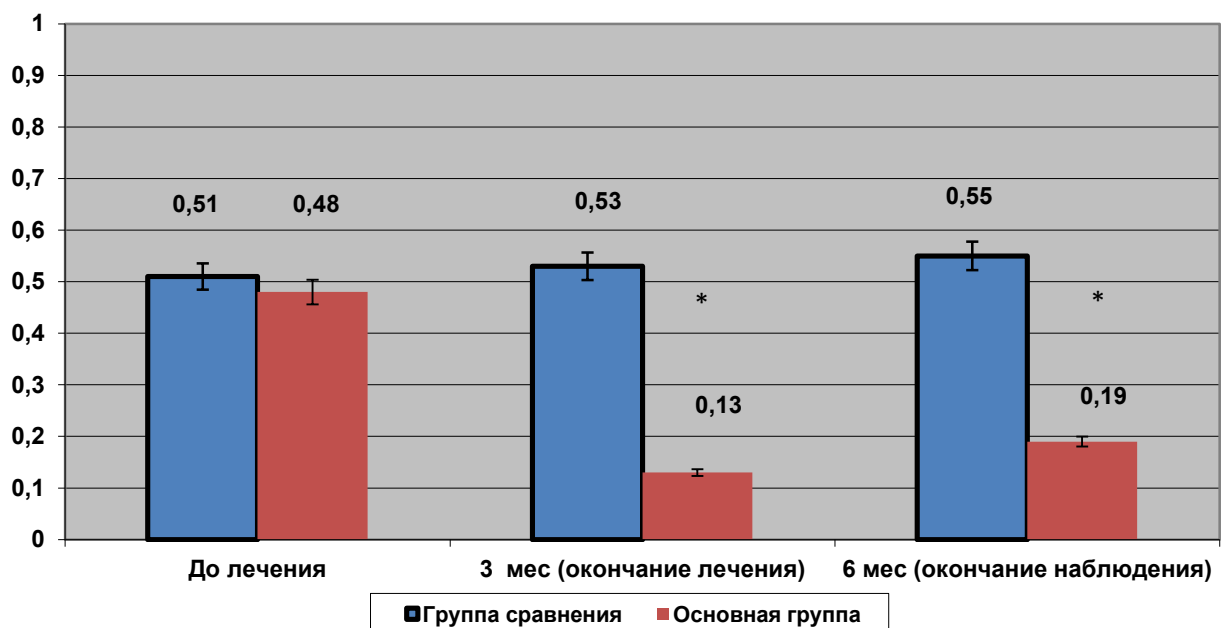


Рисунок 3.1. Динамика жалоб на утомляемость в основной группе и в группе сравнения

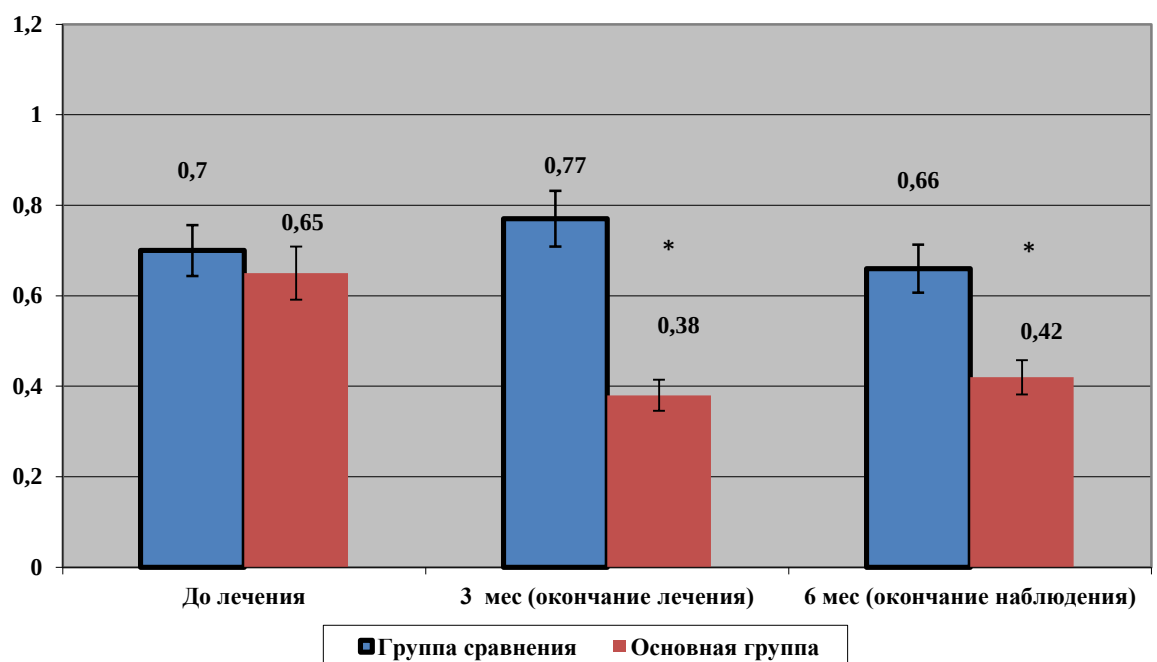
Интенсивность жалоб на сердцебиение в группе пациентов, принимавших таурин, снизилась за первые 3 месяца на 73% (с  $0,48 \pm 0,05$  до  $0,13 \pm 0,02$  балла,  $p < 0,001$ ) (рисунок 3.2). В группе сравнения статистически значимой динамики жалоб на сердцебиение за первые 3 месяца исследования выявлено не было, значение этого показателя было фактически на том же уровне, составив  $0,51 \pm 0,06$  балла до начала лечения и  $0,53 \pm 0,06$  балла через 3 мес, что было значимо выше ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов, принимавших таурин. Через 6 мес от начала лечения в основной группе выраженность жалоб на сердцебиение составила  $0,19 \pm 0,03$  балла, что было значимо ниже, чем до начала лечения ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 3.2. Динамика жалоб на сердцебиение в основной группе и в группе сравнения**

Пациенты основной группы через 3 месяца после начала терапии значимо реже ( $p < 0,05$ ), чем больные группы сравнения, предъявляли и другие жалобы – на перебои в работе сердца, на одышку и на боли в области сердца. Так, после проведенного лечения средняя выраженность жалоб на

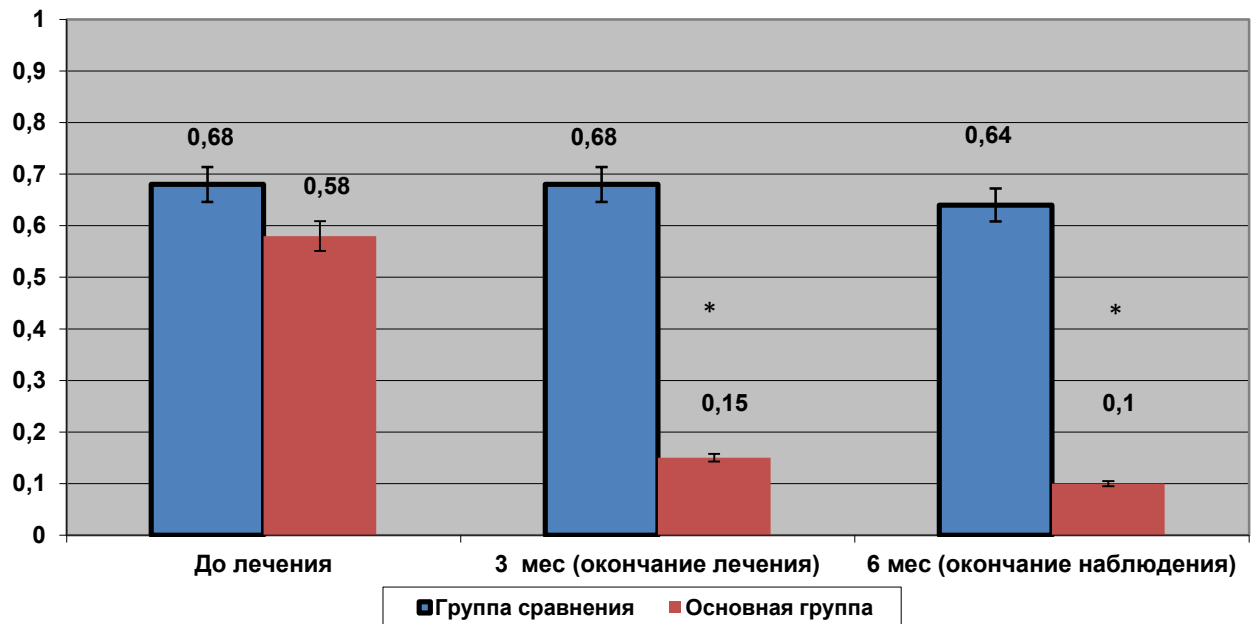
боли в области сердца у больных основной группы достоверно снизилась более чем на 50% (с  $0,65 \pm 0,04$  до  $0,38 \pm 0,03$  балла,  $p < 0,001$ ), значение данного параметра оставалось сниженным и на момент окончания наблюдения - через 6 мес, составив  $0,42 \pm 0,07$  балла (рисунок 3.3). У пациентов группы сравнения значение этого показателя через 3 месяца возросло с  $0,70 \pm 0,04$  до  $0,77 \pm 0,07$  балла, в дальнейшем снизилось до  $0,66 \pm 0,05$  балла, при этом значимо не отличалось от исходного уровня и было достоверно выше ( $p < 0,01$ ), чем в основной группе.



**Рисунок 3.3** Динамика жалоб на боли в области сердца

Оценка динамики выраженности жалобы на перебои в работе сердца показала, что у пациентов, получавших таурин в составе комплексного лечения, значение этого показателя значимо снизилось - с  $0,58 \pm 0,04$  до  $0,15 \pm 0,02$  балла ( $p < 0,001$ ), и было в этот срок исследования достоверно меньше, чем в группе сравнения -  $0,68 \pm 0,04$  балла (рисунок 3.4). Значение данного параметра у больных основной группы оставалось сниженным и на момент окончания наблюдения - спустя 6 мес, составив  $0,10 \pm 0,01$  балла. У пациентов группы сравнения значение этого показателя через полгода от

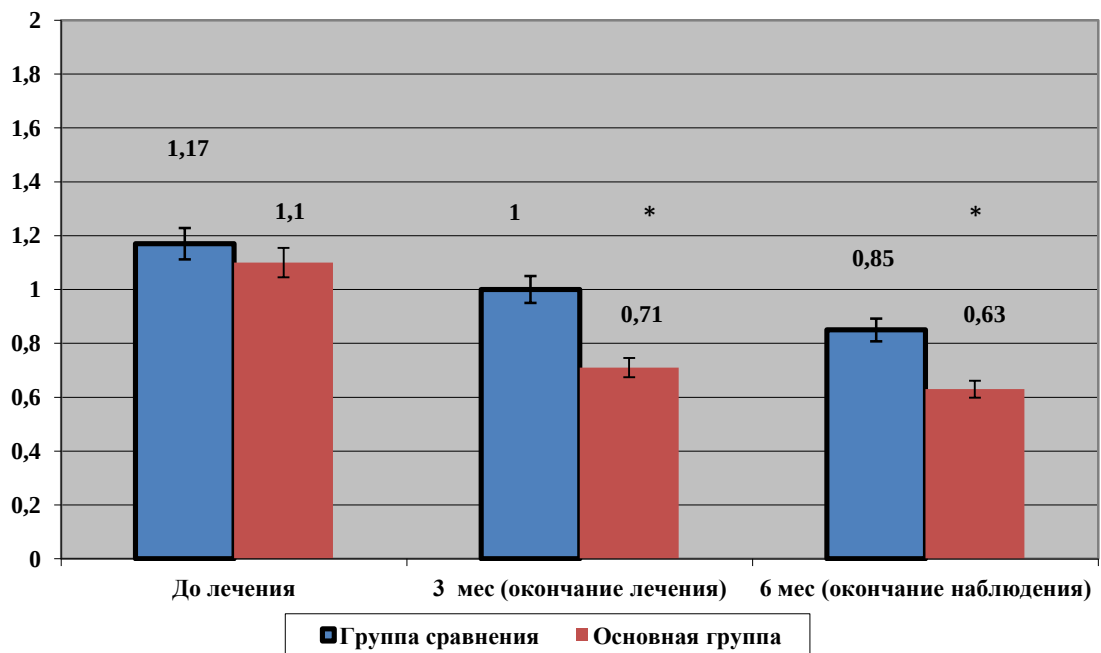
начала лечения осталось на прежнем уровне -  $0,64 \pm 0,03$  балла, при этом достоверно не отличалось от исходного уровня и было достоверно выше ( $p < 0,001$ ) соответствующего показателя в основной группе.



**Рисунок 3.4** Динамика жалоб на перебои в работе сердца

Наконец, анализ выраженности жалоб на одышку свидетельствовал об аналогичных изменениях этого показателя у обследуемых больных. Так, у больных в лечении которых был использован таурин, было отмечено значимое уменьшение данного показателя - с  $1,10 \pm 0,12$  до  $0,71 \pm 0,05$  балла ( $p < 0,05$ ) (рисунок 3.5). Последнее значение было достоверно ниже такового в группе сравнения -  $1,00 \pm 0,08$  балла ( $p < 0,01$ ).

Через 6 месяцев у больных основной группы было выявлено дальнейшее снижение выраженности жалоб на одышку, уровень оценки составил  $0,63 \pm 0,03$  балла, что было значимо ниже как исходного уровня, так и соответствующего показателя в группе сравнения ( $p < 0,05$ ), где его значение составило  $0,85 \pm 0,05$  балла.



**Рисунок 3.5 Динамика жалоб на одышку**

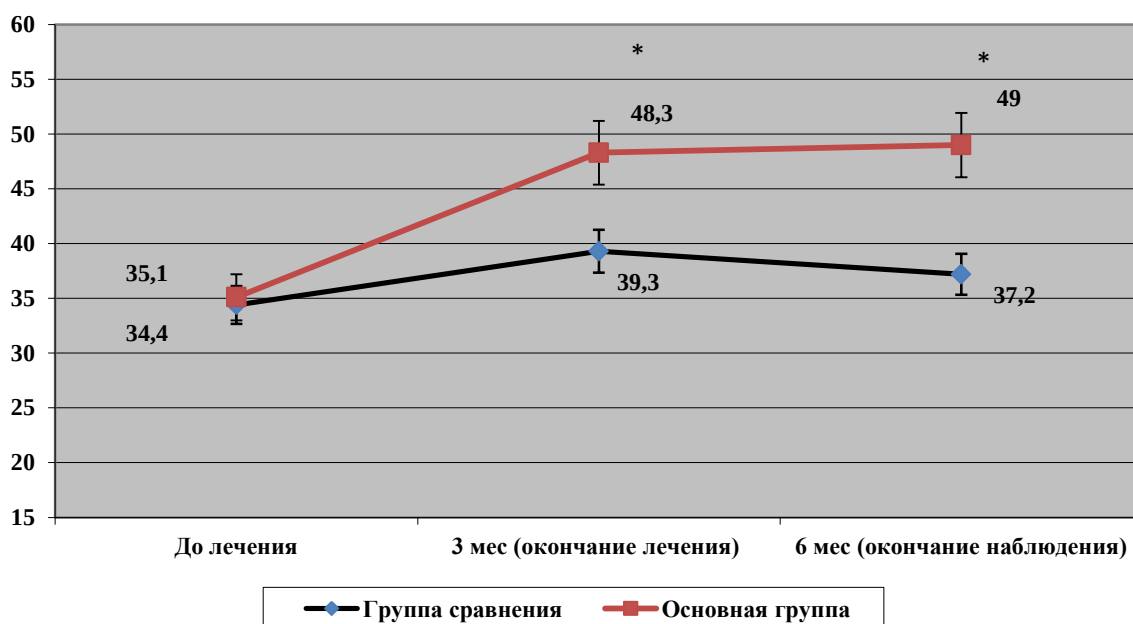
Таким образом, применение предложенной нами схемы терапии больных постинфарктным кардиосклерозом приводило к существенному снижению выраженности жалоб (на боли в области сердца, перебои в работе сердца, сердцебиения, утомляемость, одышку) у больных постинфарктным кардиосклерозом по сравнению с использованием стандартного подхода к лечению.

### **3.2 Качество жизни больных с постинфарктным кардиосклерозом**

Оценку качества жизни обследуемых пациентов проводили с использованием Сиэтлского опросника. Установлено, что через 3 месяца после начала терапии показатели качества жизни больных, принимавших таурин, по большинству шкал достоверно увеличились.

Выявлено значимое ( $p < 0,05$ ) возрастание показателя «ограничение физической активности» (PL) отмечено улучшение переносимости

физических нагрузок у пациентов обеих групп, при этом у больных основной группы значение данного показателя было достоверно ( $p<0,05$ ) выше, чем в группе сравнения (рисунок 3.6).

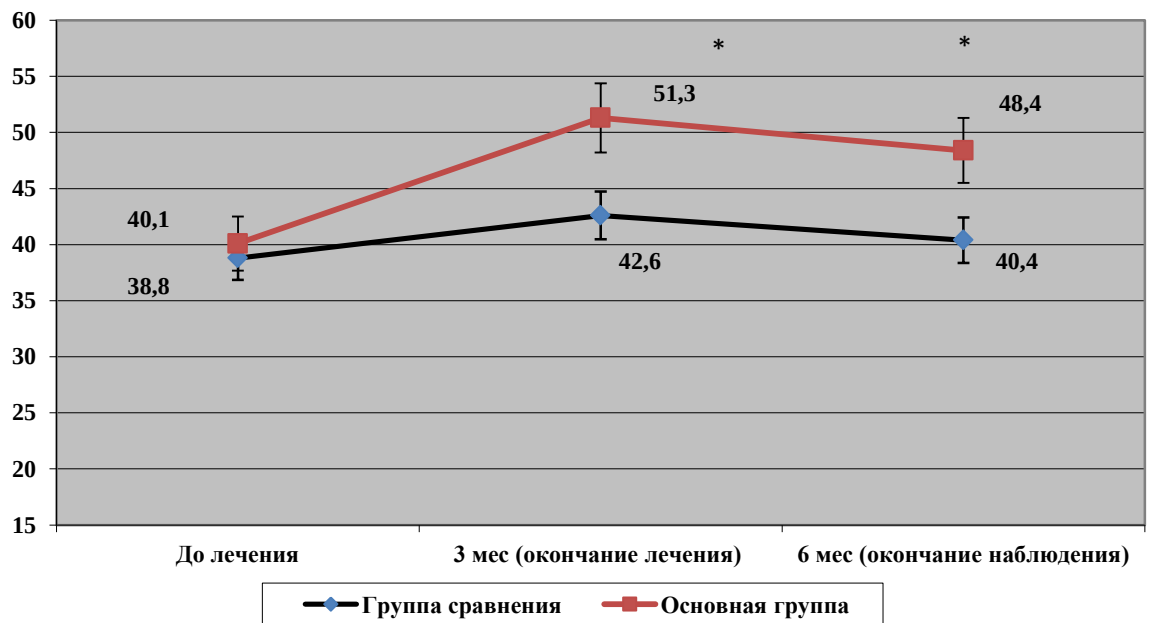


**Рисунок 3.6 Динамика показателя PL (Ограничение физической активности) Сиэтлского опросника у больных ПИКС**

Так, до лечения уровни показателя данной шкалы составили  $34,4 \pm 1,0$  и  $35,1 \pm 1,8$  балла соответственно в группе сравнения и основной группе. Через 3 месяца у больных, получавших таурин в составе комплексной терапии, данный параметр был на уровне  $48,3 \pm 2,0$  балла, его значение было достоверно выше исходного ( $p<0,05$ ), а также уровня в группе сравнения -  $39,3 \pm 1,4$  балла. Спустя полгода от начала лечения в последней группе значение этого показателя существенно не отличалось от уровня до лечения, составив  $37,2 \pm 1,3$  балла, тогда как у пациентов основной группе по-прежнему было достоверно выше ( $p<0,01$ ), составив  $49,0 \pm 1,8$  балла.

Значение другого показателя Сиэтлского опросника – AS (стабильность стенокардии) - до лечения составило  $38,8 \pm 4,2$  и  $40,1 \pm 3,7$  балла соответственно в группе сравнения и основной группе (рисунок 3.7). Спустя

3 месяца у пациентов основной группы значение этого показателя увеличилось до  $51,3 \pm 3,1$  балла и было значимо выше исходного ( $p < 0,05$ ), а также уровня в группе сравнения -  $42,6 \pm 3,4$  балла. Через 6 мес наблюдения у больных группы сравнения уровень шкалы AS (стабильность стенокардии) несколько снизился - до  $40,4 \pm 3,2$  балла, в то время как в основной группе значение этого показателя было значимо выше ( $p < 0,05$ ) и составило  $48,4 \pm 3,0$  балла.

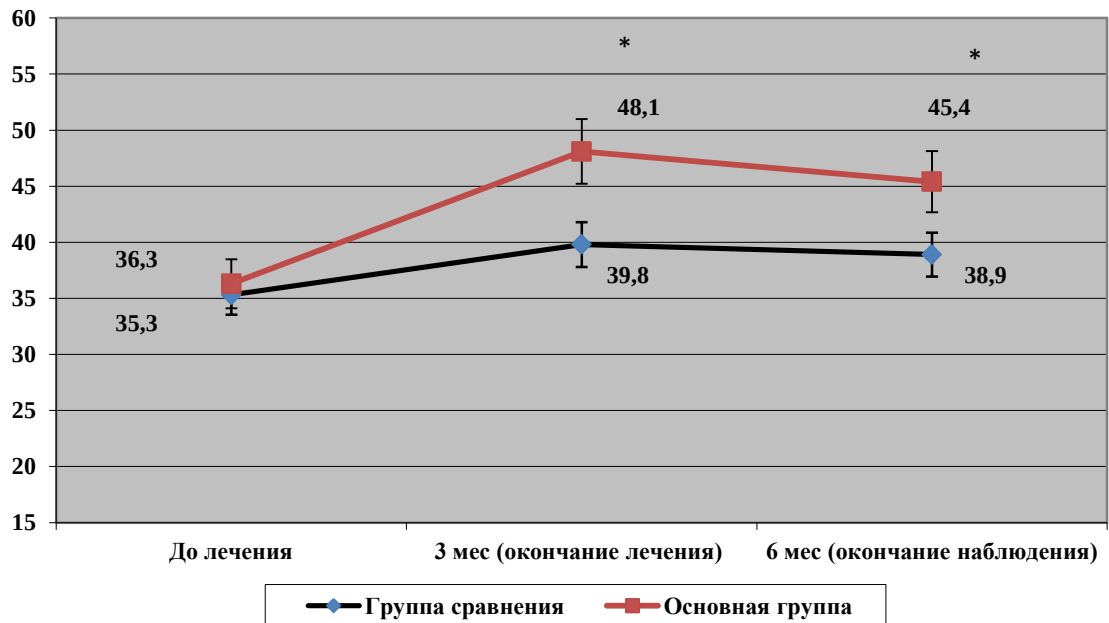


**Рисунок 3.7 Динамика показателя AS (Стабильность стенокардии) Сизтлского опросника у больных ПИКС**

Значение показателя шкалы AF (Частота стенокардии) другого показателя Сизтлского опросника до начала терапии в группе сравнения и основной группе составило соответственно  $35,3 \pm 2,2$  и  $36,3 \pm 2,3$  балла (рисунок 3.8).

Через 3 месяца у пациентов основной группы значение этого показателя возросло до  $48,1 \pm 3,4$  балла, при этом достоверно превысило как уровень до лечения, также значение в группе сравнения -  $39,8 \pm 2,6$  балла. Через полгода у пациентов группы сравнения уровень этого параметра

уменьшился до  $38,9 \pm 1,7$  балла, а в группе больных, в лечении которых был использован таурин, его значение данного показателя было значимо выше ( $p < 0,05$ ) исходного уровня и соответствующего показателя в группе сравнения -  $45,4 \pm 2,5$  балла.

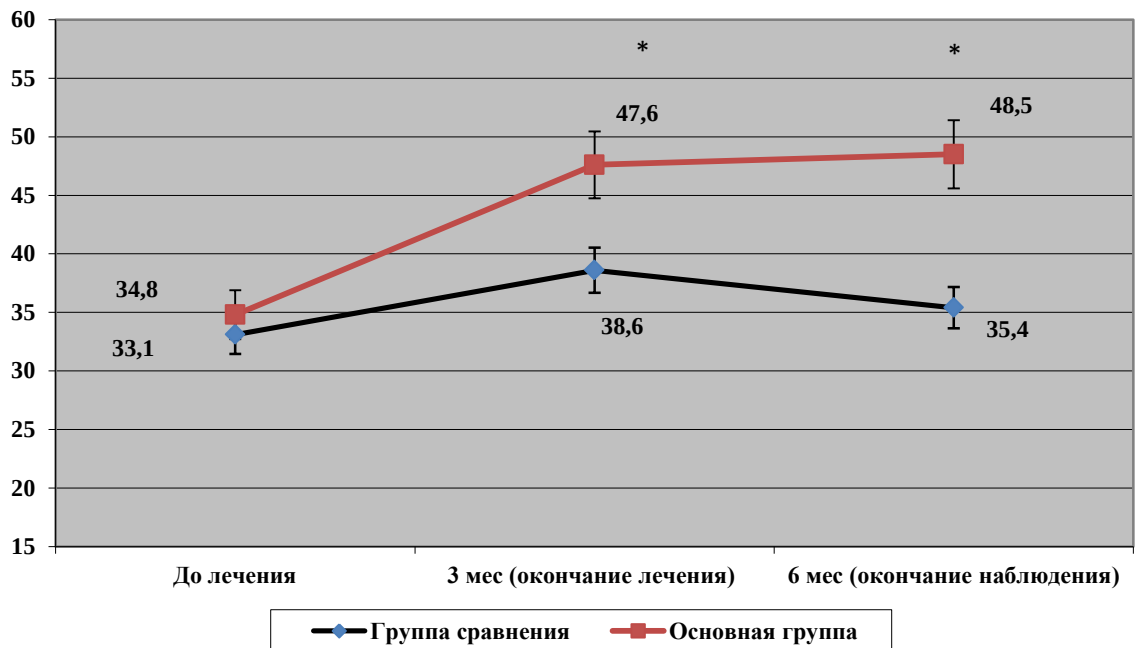


**Рисунок 3.8 Динамика показателя AF (Частота стенокардии) Сизтлского опросника у больных ПИКС**

Анализ динамики показателя шкалы TS (Удовлетворенность лечением) свидетельствовал, что до начала лечения его уровни составили  $33,1 \pm 1,4$  и  $34,8 \pm 2,3$  балла соответственно в группе сравнения и основной группе (рисунок 3.9). Спустя 3 месяца у пациентов основной группы уровень данного показателя возрос до  $47,6 \pm 2,5$  балла и был значимо выше исходного, а также значения у пациентов группы сравнения -  $38,6 \pm 1,9$  балла.

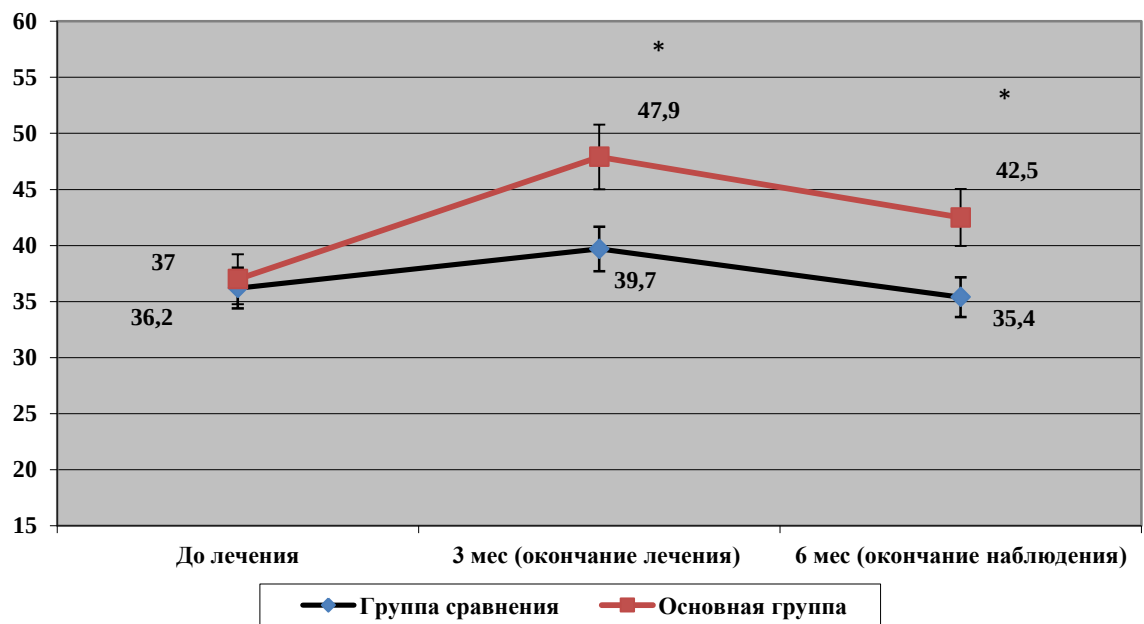
Через 6 месяцев от начала лечения у больных основной группы значение данного показателя оставалось практически на том же уровне ( $48,5 \pm 2,3$  балла), тогда как в группе сравнения снизилось до  $35,4 \pm 2,6$  балла, то есть было значимо ниже ( $p < 0,05$ ), чем у больных ПИКС, в лечении

которых была использована предложенная нами схема с применением таурина.



**Рисунок 3.9 Динамика показателя TS (Удовлетворенность лечением) Сиэтлского опросника у больных ПИКС**

Оценка показателя шкалы Сиэтлского опросника DP (восприятие болезни) показала, что исходные уровни данного параметра в группах не различались, составив  $36,2 \pm 2,3$  и  $37,0 \pm 2,1$  балла соответственно в группе сравнения и основной группе (рисунок 3.10). Через 3 месяца у больных основной группы наблюдалось его увеличение до  $47,9 \pm 2,1$  балла, что было достоверно выше исходного уровня ( $p < 0,05$ ), а также соответствующего значения в группе сравнения -  $39,7 \pm 2,4$  балла. Спустя 6 месяцев у пациентов основной группы уровень этого показателя уменьшился до  $42,5 \pm 1,9$  балла, но тем не менее значимо превышал таковой в группе сравнения -  $35,4 \pm 2,0$  балла ( $p < 0,05$ ).

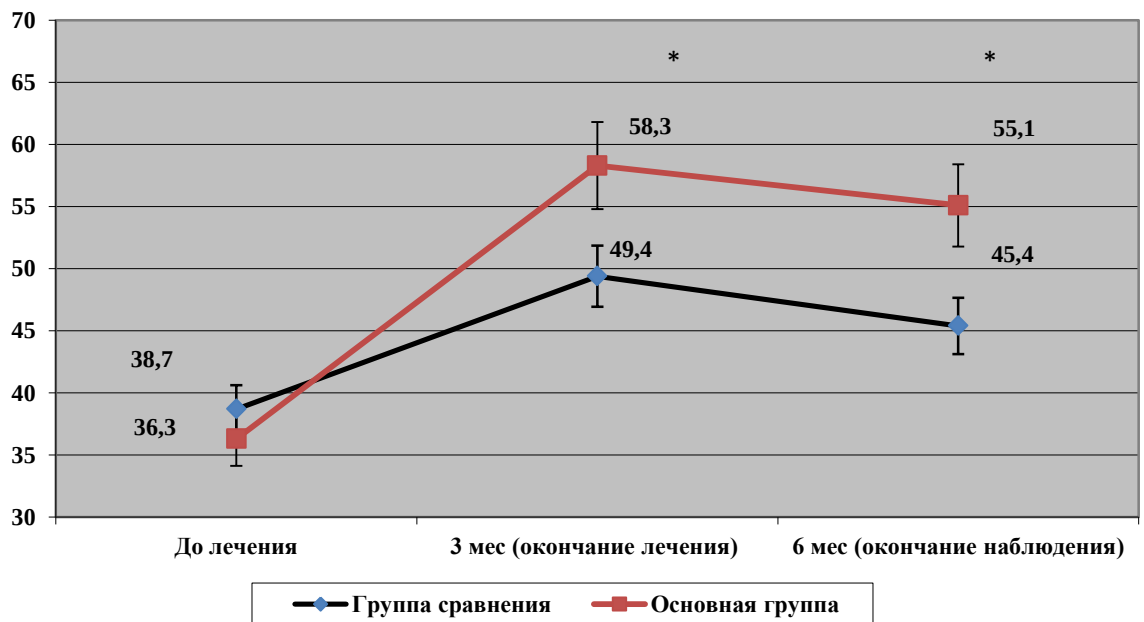


**Рисунок 3.10** Динамика показателя Шкала ДР (Восприятие болезни) Сиэтлского опросника у больных ПИКС

В целом после окончания лечения выявлено возрастание уровней показателей этого опросника: шкалы «стабильность стенокардии (AS)», «частота стенокардии (AF)», «удовлетворенность лечением (TS)». Уровни этих показателей повысились у пациентов основной группы относительно исходных данных соответственно на 30-58 %. В группе сравнения через 6 месяцев после начала лечения выявленные изменения качества жизни больных сохранилась, о чем свидетельствовал уровень значений опросника SAQ. У этих пациентов по-прежнему было значимо выше относительно исходного уровня параметры шкал «PL – ограничение физической активности», «AF-частота стенокардии» и итогового показателя, итоговый показатель SAQ был выше исходного уровня на 52 %.

Выявленные изменения отразились и в динамике суммарного показателя Сиэтлского опросника. Как видно из рисунка 3.11, если исходные уровни этого показателя в группах больных составили  $38,7 \pm 4,9$  и  $36,3 \pm 3,6$  балла соответственно в группе сравнения и основной группе, то через 3

месяца у пациентов основной группы наблюдалось его выраженное увеличение - до  $58,3 \pm 3,1$  балла.



**Рисунок 3.11 Динамика итогового показателя Сиэтлского опросника**

Значение этого показателя было достоверно выше как исходного уровня ( $p < 0,05$ ), а также соответствующего значения в группе сравнения -  $49,4 \pm 2,7$  балла. Через 6 месяцев у пациентов основной группы значение суммарного показателя Сиэтлского опросника снизилось до  $55,1 \pm 2,9$  балла, при этом значимо превышало соответствующий уровень в группе сравнения -  $45,4 \pm 3,1$  балла ( $p < 0,05$ ).

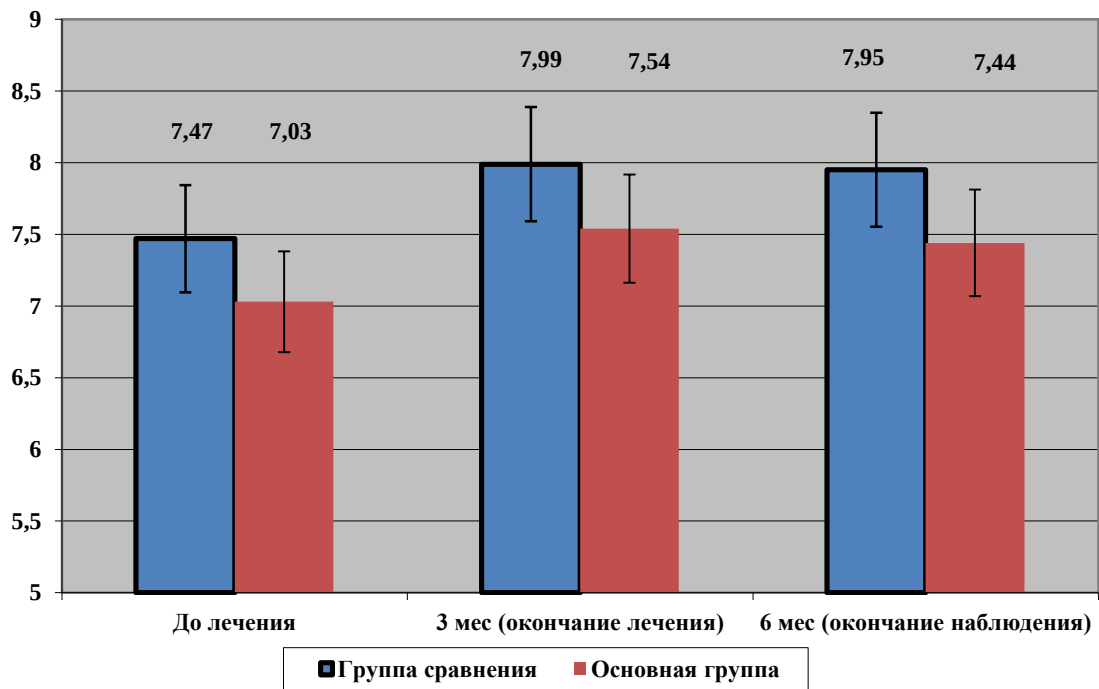
Таким образом, проведенное лечение способствовало повышению качества жизни в обеих группах, но при этом более выраженная динамика была в основной группе больных, которые получали таурин. Выявленные различия были значимыми через 3 месяц после начала терапии. В этот срок наблюдения такие показатели качества жизни, как физическая активность, стабильность стенокардии, частота приступов стенокардии и удовлетворенность лечением были значимо ( $p < 0,05$ ) выше в группе пациентов, получавших таурин, чем у больных группы сравнения. Через 6

месяцев различия между показателями качества жизни в исследуемых группах были менее выраженными. Тем не менее, и в этот период сохранялись статистически значимые отличия по всем шкалам.

### **3.3 Оценка динамики толерантности к физической нагрузке**

Оценка результатов тредмил-теста по модифицированному протоколу Брюса позволила выявить повышение уровня толерантности к физической нагрузке у пациентов обеих групп, при этом различия между группами по показателю теста после лечения не были статистически достоверны ( $p>0,05$ ). В основной группе значение этого показателя спустя 3 месяца с момента начала лечения увеличилось  $7,03\pm 0,45$  до  $7,54\pm 0,36$  MET, а в группе сравнения с  $7,47\pm 0,33$  до  $7,99\pm 0,25$  MET, однако значения в обеих группах статистически значимо не различались по сравнению с исходными уровнями (рисунок 3.12).

Через 6 мес наблюдения в группе сравнения результаты тредмил-теста оставались практически такими же ( $7,95\pm 0,21$  MET), что было отмечено и у пациентов основной группы, где значение данного показателя составило  $7,44\pm 0,34$  MET. При этом значимых различий через 3 месяца после окончания лечения не было выявлено как между показателями разных групп, так и относительно уровня данного параметра до начала лечения ( $p>0,05$ ).

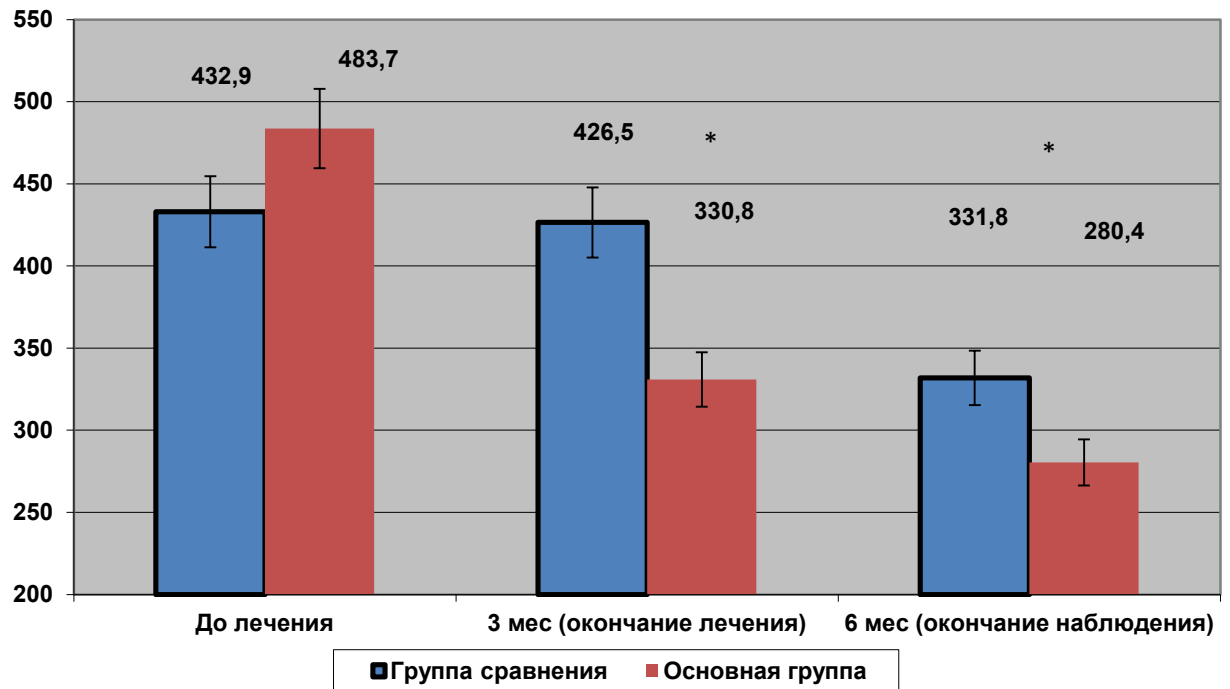


**Рисунок 3.12. Динамика толерантности к физической нагрузке по данным тредмил-теста**

### 3.4 Динамика нарушений сердечного ритма

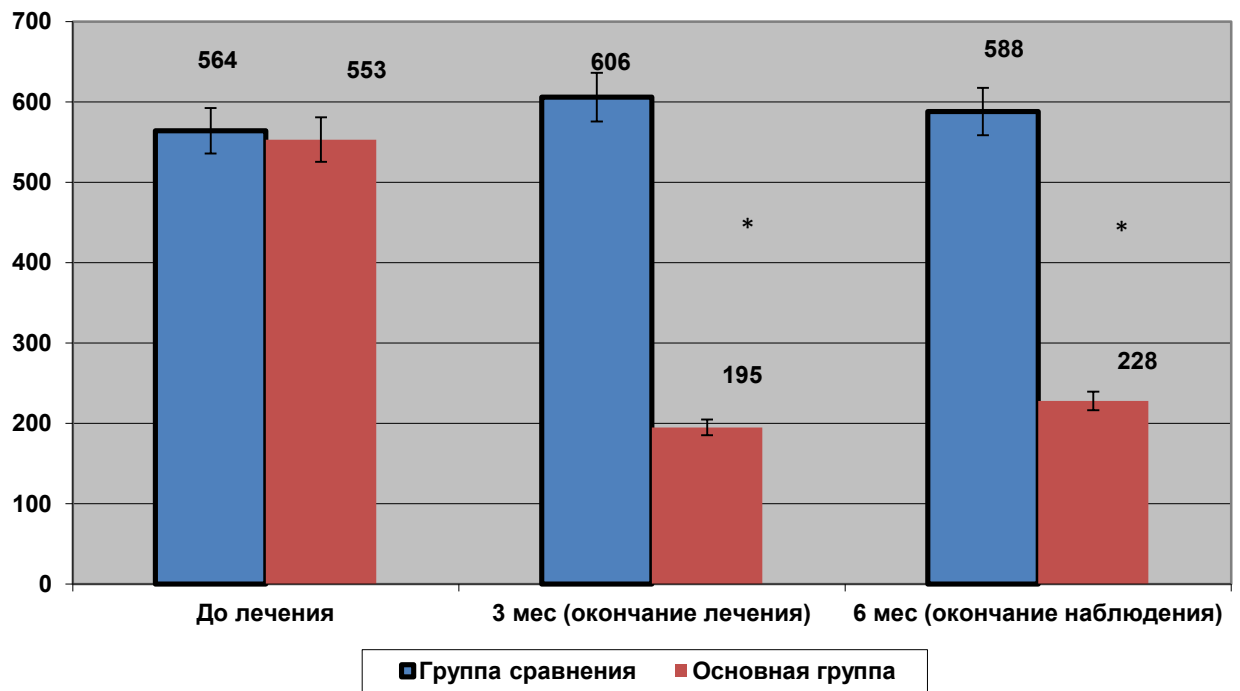
После проведенного лечения среднее количество ЖЭС в сутки в основной группе значительно снизилось на 31,7%, с  $483,7 \pm 30,4$  до  $330,8 \pm 29,1$  ( $p < 0,01$ ) (рисунок 3.13). Через 6 месяцев значение данного показателя у пациентов этой группы продолжило снижение - до  $280,4 \pm 15,7$  в сутки, что также было значительно ниже, чем до начала лечения ( $p < 0,01$ ). При этом в группе сравнения число ЖЭС в течение 3 месяцев наблюдения оставалось практически неизменным и составило  $432,9 \pm 37,1$  в начале исследования,  $426,5 \pm 29,0$  через 3 месяца после начала наблюдения. Еще спустя 3 мес, то есть через 6 мес от начала исследования количество ЖЭС у больных группы сравнения снизилось до  $331,8 \pm 23,0$ , при этом выявленные колебания не имели статистической значимости ( $p > 0,05$ ). В то же время значение данного

показателя после лечения было достоверно выше ( $p<0,05$ ), чем у пациентов, в лечении которых был включен прием таурина.



**Рисунок 3.13** Динамика количества ЖЭС в сутки

Оценка динамики количества наджелудочковых экстрасистол в сутки показала, что через 3 месяца после начала лечения в основной группе количество НЖЭС статистически значимо ( $p<0,001$ ) снизилось на 64,7%, с  $552,8\pm44,6$  до  $195,2\pm15,7$  в сутки (рисунок 3.14). Впоследствии значение данного показателя у больных этой группы несколько возросло (до  $280,4\pm27,3$ ), но по-прежнему было ниже, чем до начала лечения ( $p<0,01$ ).



**Рисунок 3.14 Динамика количества НЖЭС в сутки**

У пациентов, принимавших плацебо, количество НЖЭС после проведенного лечения несколько уменьшилось через 6 мес после начала исследования, при этом среднее число НЖЭС в основной группе было достоверно ниже, чем у пациентов группы сравнения как спустя 3 мес, так и через 6 мес после начала лечения ( $p < 0,01$  в оба срока).

### **3.5 Анализ динамики показателей variability сердечного ритма**

Наряду со стандартными параметрами холтеровского мониторингирования ЭКГ в ходе настоящего исследования всем пациентами проводился анализ variability сердечного ритма. В качестве основных показателей variability были выбраны характеристики временного домена, в том числе параметры межинтервальных различий, средние значения которых до лечения приведены в таблицах 3.1 и 3.2.

Средняя ЧСС до лечения в основной группе и группе сравнения значимо не различалась ( $p>0,05$ ) и составляла  $70,8\pm4,3$  уд./мин и  $69,9\pm3,7$  уд./мин, соответственно (таблица 3.2). Средняя продолжительность интервала NN в основной группе была равна  $847,3\pm32,9$  мс, в группе сравнения среднее значения показателя было приблизительно на том же уровне —  $858,2\pm27,0$  мс.

Собственно показатели variability сердечного ритма до лечения также были сопоставимы в обеих группах исследования. Средние значения SDNN и SDANN в основной группе составляли  $79,8\pm5,2$  мс и  $69,6\pm2,3$  мс, соответственно, в то время как в группе сравнения средние величины данных показателей были равны  $84,6\pm6,7$  мс и  $63,3\pm3,1$  мс, соответственно, и значимо не отличались от таковых в основной группе ( $p>0,05$ ). Средний индекс SDNN в основной группе был равен  $23,4\pm1,8$  мс, а в группе сравнения —  $21,1\pm2,2$  мс, а средние значения RMSSD в основной группе и группе сравнения составили  $31,6\pm3,7$  мс и  $34,0\pm2,3$  мс, соответственно.

Среднее количество пар смежных интервалов NN, различающихся по длительности более чем на 50 мс, (NN50) в основной группе и группе сравнения составило  $1383,0\pm36,3$  и  $1366,6\pm63,2$ , соответственно, а доли таких пар от общего числа пар смежных интервалов NN в группах были равны  $2,69\pm0,13\%$  и  $2,75\pm0,21\%$ . Количество пар смежных интервалов NN с разницей более 100 мс (NN100) и более 200 мс (NN200) было меньше в обеих группах исследования и составляло  $903,4\pm26,3$  и  $478,9\pm39,0$  в основной группе,  $894,6\pm33,2$  и  $497,2\pm23,1$  в группе сравнения. Доли NN100 в группах были равны  $1,56\pm0,12\%$  и  $1,54\pm0,15\%$ , соответственно, в то время как доли NN200 составили  $0,89\pm0,05\%$  в основной группе и  $0,92\pm0,08\%$  в группе сравнения.

Таблица 3.1

**Основные показатели временного домена variability сердечного ритма до лечения,  $M \pm m$**

| Показатель                       | Группа сравнения<br>(n=47) | Основная группа<br>(n=48) |
|----------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Средняя ЧСС, уд./мин             | $69,9 \pm 3,7$             | $70,8 \pm 4,3$            |
| Средняя продолжительность NN, мс | $858,2 \pm 27,0$           | $847,3 \pm 32,9$          |
| SDNN, мс                         | $84,6 \pm 6,7$             | $79,8 \pm 5,2$            |
| SDANN, мс                        | $63,3 \pm 3,1$             | $69,6 \pm 2,3$            |
| Индекс SDNN, мс                  | $21,1 \pm 2,2$             | $23,4 \pm 1,8$            |
| RMSSD, мс                        | $34,0 \pm 2,3$             | $31,6 \pm 3,7$            |

Все межгрупповые различия по показателям временного домена variability сердечного ритма до лечения были статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ).

Таблица 3.2

**Показатели межинтервальных различий до лечения,  $M \pm m$**

| Количество смежных пар интервалов NN | Группа сравнения<br>(n=47) | Основная группа<br>(n=48) |
|--------------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| NN50                                 | $1366,6 \pm 63,2$          | $1383,0 \pm 36,3$         |
| pNN50, %                             | $2,75 \pm 0,21$            | $2,69 \pm 0,13$           |
| NN100                                | $894,6 \pm 33,2$           | $903,4 \pm 26,3$          |
| pNN100, %                            | $1,54 \pm 0,15$            | $1,56 \pm 0,12$           |
| NN200                                | $497,2 \pm 23,1$           | $478,9 \pm 39,0$          |
| pNN200, %                            | $0,92 \pm 0,08$            | $0,89 \pm 0,05$           |

Спустя 3 месяца наблюдения средние значения ЧСС и продолжительности NN в обеих остались приблизительно на прежнем уровне (таблица 3.3). В основной группе средняя ЧСС составила  $69,0 \pm 5,4$  уд./мин, а продолжительность NN в среднем была равна  $839,2 \pm 39,3$  мс. В группе

сравнения средние значения данных показателей составили  $72,1 \pm 3,2$  уд./мин и  $831,9 \pm 23,2$  мс, соответственно. Достоверных межгрупповых различий, равно как и статистически значимой динамики показателей в группах выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Таблица 3.3

**Основные показатели временного домена variability сердечного ритма через 3 месяца (окончание лечения),  $M \pm m$**

| Показатель                       | Группа сравнения<br>(n=47) | Основная группа<br>(n=48) |
|----------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Средняя ЧСС, уд./мин             | $72,1 \pm 3,2$             | $69,0 \pm 5,4$            |
| Средняя продолжительность NN, мс | $831,9 \pm 23,2$           | $839,2 \pm 39,3$          |
| SDNN, мс                         | $87,2 \pm 2,2$             | $96,1 \pm 3,8\#$          |
| SDANN, мс                        | $73,7 \pm 5,4$             | $87,3 \pm 6,8^{*}\#$      |
| Индекс SDNN, мс                  | $24,5 \pm 2,3$             | $29,0 \pm 3,4$            |
| RMSSD, мс                        | $33,6 \pm 3,1$             | $36,9 \pm 2,1$            |

Примечание:

\* — межгрупповые различия достоверны ( $p < 0,05$ ) при сравнении с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни;

# — достоверные различия в группе ( $p < 0,05$ ) при сравнении со значением показателя до лечения с использованием непараметрического критерия Вилкоксона.

Средние значения SDNN и SDANN в основной группе через 3 месяца терапии были равны  $96,1 \pm 3,8$  мс и  $87,3 \pm 6,8$  мс, соответственно, то есть были достоверно выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению со средними значениями параметров до лечения. В группе сравнения также отмечалось нарастание SDNN и SDANN до  $87,2 \pm 2,2$  мс и  $73,7 \pm 5,4$  мс, соответственно, однако в этой группе динамика показателей не достигла статистической значимости ( $p > 0,05$ ). При этом достоверных межгрупповых различий по показателю SDNN выявлено не было ( $p > 0,05$ ), в то время как среднее значение SDANN среди пациентов получавших таурин было достоверно выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Средний индекс SDNN в основной группе и группе сравнения также несколько увеличился и составил  $29,0 \pm 3,4$  мс и  $24,5 \pm 2,3$  мс, соответственно, однако динамика показателя в обеих группах была незначимой ( $p > 0,05$ ). Аналогично, отмечалось незначительное нарастание среднего значения RMSSD в обеих группах — до  $36,9 \pm 2,1$  мс в основной группе и до  $33,6 \pm 3,1$  мс в группе сравнения. Межгрупповые различия по средним значениям индекса SDNN и RMSSD были недостоверными ( $p > 0,05$ ).

Показатели межинтервальных различий через 3 месяца после начала терапии в основной группе также улучшились (таблица 3.4). Средние значения количества NN50, NN100 и NN200 у пациентов, получавших таурин в течение 3 месяцев, увеличились и были равны  $1485,8 \pm 43,8$ ,  $1030,8 \pm 27,2$  и  $602,7 \pm 39,0$ , соответственно. При этом динамика NN50 была статистически незначимой ( $p > 0,05$ ), в то время как средние показатели NN100 и NN200 достоверно увеличились на фоне терапии ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения также отмечалась положительная динамика показателей NN50, NN100 и NN200, хотя прирост по средним значениям данных параметров был статистически незначимым ( $p > 0,05$ ). Средняя величина NN50 в группе сравнения через 3 месяца наблюдения составила  $1406,4 \pm 38,7$ , среднее число NN100 —  $877,2 \pm 34,0$ , а среднее значение NN200 —  $513,4 \pm 29,8$ . Анализ межгрупповых различий показал, что средние значения NN50 в группах исследования через 3 месяца были сопоставимы ( $p > 0,05$ ), однако показатели NN100 и NN200 в основной группе были достоверно выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Аналогично, доли NN50 от общего числа пар смежных интервалов NN в группах значимо не различались ( $p > 0,05$ ) и составляли  $2,89 \pm 0,25\%$  в основной группе и  $2,83 \pm 0,14\%$  в группе сравнения. Доли NN100 и NN200 в основной группе были равны  $1,78 \pm 0,12\%$  и  $1,12 \pm 0,05\%$ , в группе сравнения —  $1,51 \pm 0,08\%$  и  $0,95 \pm 0,09\%$ , соответственно, таким образом, средние частотные величины межинтервальных различий были достоверно выше в группе пациентов, получавших таурин ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3.4

**Показатели межинтервальных различий через 3 месяца (окончание лечения),  $M \pm m$**

| Количество смежных пар интервалов NN | Группа сравнения (n=47) | Основная группа (n=48) |
|--------------------------------------|-------------------------|------------------------|
| NN50                                 | 1406,4 $\pm$ 38,7       | 1485,8 $\pm$ 43,8      |
| pNN50, %                             | 2,83 $\pm$ 0,14         | 2,89 $\pm$ 0,25        |
| NN100                                | 877,2 $\pm$ 34,0        | 1030,8 $\pm$ 27,2*#    |
| pNN100, %                            | 1,51 $\pm$ 0,08         | 1,78 $\pm$ 0,12*#      |
| NN200                                | 513,4 $\pm$ 29,8        | 602,7 $\pm$ 39,0#      |
| pNN200, %                            | 0,95 $\pm$ 0,09         | 1,12 $\pm$ 0,05#       |

Примечание:

\* — межгрупповые различия достоверны ( $p < 0,05$ ) при сравнении с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни;

# — достоверные различия в группе ( $p < 0,05$ ) при сравнении со значением показателя до лечения с использованием непараметрического критерия Вилкоксона.

При оценке динамики показателей pNN50, pNN100 и pNN200 в основной группе было также показано, что среднее значение pNN50 значимо не изменилось ( $p > 0,05$ ) в ходе наблюдения длительностью 3 месяца, в то время как динамика средних величин pNN100 и pNN200 была достоверной ( $p < 0,05$ ). Все изменения средних значений показателей в группе сравнения были статистически незначимыми ( $p > 0,05$  для всех сравнений).

В таблице 3.5 представлены средние значения временных характеристик variability сердечного ритма по окончании периода наблюдения (через 6 месяцев после начала лечения). Средние значения ЧСС в обеих группах исследования несколько снизились и были равны  $63,8 \pm 3,2$  уд./мин в основной группе и  $67,0 \pm 2,8$  уд./мин в группе сравнения. Динамика средней ЧСС в обеих группах была недостоверной, значимых межгрупповых различий также не было выявлено ( $p > 0,05$ ). Средняя продолжительность NNв

основной группе и группе сравнения несколько увеличилась и составила  $893,6 \pm 10,4$  мс и  $865,2 \pm 17,1$  мс, соответственно, однако достоверность динамики показателя была подтверждена только для основной группы ( $p < 0,05$ ). При этом между собой группы по данному параметру значимо не различались ( $p > 0,05$ ).

Таблица 3.5

**Основные показатели временного домена variability сердечного ритма через 6 месяцев (окончание наблюдения),  $M \pm m$**

| Показатель                       | Группа сравнения<br>(n=47) | Основная группа<br>(n=48) |
|----------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Средняя ЧСС, уд./мин             | $67,0 \pm 2,8$             | $63,8 \pm 3,2$            |
| Средняя продолжительность NN, мс | $865,2 \pm 17,1$           | $893,6 \pm 10,4\#$        |
| SDNN, мс                         | $93,8 \pm 8,3$             | $117,9 \pm 7,6* \#$       |
| SDANN, мс                        | $83,7 \pm 6,0$             | $105,2 \pm 8,3* \#$       |
| Индекс SDNN, мс                  | $27,2 \pm 2,2$             | $29,5 \pm 2,7$            |
| RMSSD, мс                        | $34,3 \pm 2,5$             | $37,4 \pm 1,2$            |

Примечание:

\* — межгрупповые различия достоверны ( $p < 0,05$ ) при сравнении с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни;

# — достоверные различия в группе ( $p < 0,05$ ) при сравнении со значением показателя до лечения с использованием непараметрического критерия Вилкоксона.

Изменение средних значений SDNN и SDANN в основной группе было статистически значимым: средняя величина SDNN достоверно увеличилась до  $117,9 \pm 7,6$  мс, а среднее значение SDANN — до  $105,2 \pm 8,3$  мс ( $p < 0,05$ ). Кроме того, средние величины данных показателей в основной группе через 6 месяцев после начала лечения были достоверно выше по сравнению с группой пациентов, не получавших таурин, где средние значения SDNN и SDANN в данной временной точке составили  $93,8 \pm 8,3$  мс и  $83,7 \pm 6,0$  мс, соответственно. Динамика показателей в группе сравнения относительно начала наблюдения была недостоверной ( $p > 0,05$ ). Средние

значения индекса SDNN и RMSSD через 6 месяцев после начала лечения в обеих группах приблизились к нормальным значениям данных показателей в популяции и составили  $29,5 \pm 2,7$  мс и  $37,4 \pm 1,2$  мс в основной группе и  $27,2 \pm 2,2$  мс и  $34,3 \pm 2,5$  мс в группе сравнения. Отмечалось нарастание средних значений параметров в обеих группах по сравнению со средними величинами на старте, однако динамика было недостоверной ( $p > 0,05$ ). Статистическая значимость межгрупповых различий по данным показателям также не подтвердилась ( $p > 0,05$ ).

По результатам оценки межинтервальных различий через 6 месяцев после начала исследования также отмечалось улучшение вариабельности сердечного ритма у всех пациентов, причем преимущественно в группе больных, получавших в составе терапии таурин (таблица 3.6). Среднее число NN50 через 6 месяцев терапии в основной группе составило  $1568,1 \pm 29,3$ , что было достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем соответствующее значение показателя в группе сравнения —  $1466,0 \pm 35,1$ . Доля смежных пар с разницей более 50 мс также была несколько выше в основной группе —  $3,15 \pm 0,08\%$  против  $2,95 \pm 0,06\%$  в группе сравнения, однако различие не было статистически значимым ( $p > 0,05$ ). Динамика NN50 и pNN50 в обеих группах была недостоверной ( $p > 0,05$ ). Среднее количество NN100, а также доля pNN100 через 6 месяцев терапии в основной группе также достоверно превышали соответствующие значения показателей в группе сравнения ( $p < 0,05$ ): средние величины NN100 в группах были равны  $1117,7 \pm 40,9$  и  $946,9 \pm 32,3$ , а средние значения pNN100 составили  $1,93 \pm 0,11\%$  и  $1,63 \pm 0,08\%$ , соответственно. Аналогично, средние показатели NN200 и pNN200 у пациентов, получавших таурин, —  $640,4 \pm 33,5$  и  $1,19 \pm 0,11\%$  — были статистически значимо выше по сравнению со средними значениями данных параметров в группе сравнения, которые были равны  $524,2 \pm 21,3$  и  $0,98 \pm 0,08\%$ , соответственно. Кроме того, стоит отметить, что в основной группе наблюдался достоверный прирост показателей NN100, NN200, pNN100 и pNN200 по сравнению со средними значениями параметров в начале наблюдения, в то время как динамика

показателей в группе сравнения не достигла статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

Таблица 3.6

**Показатели межинтервальных различий через 6 месяцев  
(окончание наблюдения),  $M \pm m$**

| Количество смежных пар интервалов NN | Группа сравнения (n=47) | Основная группа (n=48)   |
|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| NN50                                 | $1466,0 \pm 35,1$       | $1568,1 \pm 29,3^*$      |
| pNN50, %                             | $2,95 \pm 0,06$         | $3,15 \pm 0,08^*$        |
| NN100                                | $946,9 \pm 32,3$        | $1117,7 \pm 40,9^{* \#}$ |
| pNN100, %                            | $1,63 \pm 0,08$         | $1,93 \pm 0,11^{* \#}$   |
| NN200                                | $524,2 \pm 21,3$        | $640,4 \pm 33,5^{* \#}$  |
| pNN200, %                            | $0,98 \pm 0,08$         | $1,19 \pm 0,11^{* \#}$   |

Примечание:

\* — межгрупповые различия достоверны ( $p < 0,05$ ) при сравнении с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни;

# — достоверные различия в группе ( $p < 0,05$ ) при сравнении со значением показателя до лечения с использованием непараметрического критерия Вилкоксона

Таким образом, на фоне проводимого лечения в обеих группах отмечалась положительная динамика показателей вариабельности сердечного ритма. При этом в группе больных, получавших таурин в составе комплексной терапии, по окончании исследования были выше как характеристики временного домена вариабельности сердечного ритма, так и показатели межинтервальных различий.

Проведенное лечение способствовало снижению частоты эпизодов депрессии сегмента ST по данным холтеровского мониторирования у пациентов обеих групп (таблица 3.7). При этом по окончании лечения в основной группе количество эпизодов было значимо ниже ( $p < 0,05$ ), чем в группе сравнения.

**Частота эпизодов депрессии сегмента ST**

| Сроки исследования                    | Группа сравнения (n=47) |      | Основная группа (n=48) |       |
|---------------------------------------|-------------------------|------|------------------------|-------|
|                                       | Абс.                    | %    | Абс.                   | %     |
| До начала лечения                     | 25                      | 53,2 | 28                     | 58,3  |
| Через 3 мес<br>(окончание лечения)    | 17                      | 36,2 | 9                      | 18,8  |
| Через 6 мес<br>(окончание наблюдения) | 16                      | 34,0 | 5                      | 10,4* |

Примечание:

\* — межгрупповые различия достоверны ( $p < 0,05$ ) при сравнении с использованием критерия  $\chi^2$

Результаты исследования свидетельствовали о более выраженном снижении у пациентов основной группы частоты выявления эпизодов депрессии сегмента ST, характеризующих выраженность миокардиальной ишемии.

Следует отметить, в обеих группах в течение всего периода наблюдения имело место стабильное течение гипертонической болезни, не было гипертонических кризов и резистентных к лечению повышений АД.

### **3.6 Эхокардиографические показатели больных постинфарктным кардиосклерозом после курса лечения**

Анализ показателей эхокардиографии показал отсутствие межгрупповых различий исходных характеристик у больных, включенных в исследование (таблица 3.8). В то же время через 3 месяца, после окончания курса терапии были выявлен ряд отличий показателей, проявлявшихся преимущественно на уровне тенденций. Так, конечный систолический

размер левого желудочка после окончания лечения составил  $34,3 \pm 1,6$  мм у больных группы сравнения и  $33,1 \pm 1,9$  мм у пациентов основной группы, при этом значимых различий выявлено не было (таблица 3.8). Значение КДР ЛЖ в группе сравнения составило  $52,7 \pm 2,2$  мм, в основной группе было несколько выше -  $51,7 \pm 2,0$  мм ( $p > 0,05$ ).

Таблица 3.8

**Динамика показателей эхокардиографии обследуемых больных,  $M \pm m$**

| Показатели    | До начала лечения             |                           | Через 3 мес<br>(окончания лечения) |                           |
|---------------|-------------------------------|---------------------------|------------------------------------|---------------------------|
|               | Группа<br>сравнения<br>(n=47) | Основная<br>группа (n=48) | Группа<br>сравнения<br>(n=47)      | Основная<br>группа (n=48) |
| КСР ЛЖ,<br>мм | $34,8 \pm 1,2$                | $34,4 \pm 2,1$            | $34,3 \pm 1,6$                     | $33,1 \pm 1,9$            |
| КДР ЛЖ,<br>мм | $51,0 \pm 1,8$                | $51,3 \pm 2,0$            | $52,7 \pm 2,2$                     | $51,7 \pm 2,0$            |
| КСО ЛЖ,<br>мл | $47,8 \pm 1,5$                | $47,2 \pm 1,7$            | $47,1 \pm 1,1$                     | $45,3 \pm 1,3$            |
| КДО ЛЖ,<br>мл | $101,1 \pm 2,7$               | $101,5 \pm 2,0$           | $103,0 \pm 2,2$                    | $101,3 \pm 1,5$           |
| ФВ, %         | $52,9 \pm 1,2$                | $52,7 \pm 1,4$            | $53,5 \pm 1,1$                     | $56,0 \pm 1,8^*$          |
| УО, %         | $53,8 \pm 1,1$                | $54,2 \pm 1,6$            | $54,2 \pm 1,6$                     | $57,7 \pm 2,1$            |

Показатель КСО ЛЖ был на уровне  $47,1 \pm 1,1$  мл у больных, принимавших плацебо, тогда как у пациентов основной группы был несколько ниже -  $45,3 \pm 1,3$  мл, при этом достоверных межгрупповых отличий выявлено не было. Уровни КДО ЛЖ составили  $103,0 \pm 2,2$  и  $101,3 \pm 1,5$  мл соответственно в группе сравнения и основной группе ( $p > 0,05$ ).

У больных, принимавших таурин, значение показателя фракции выброса после окончания лечения было значимо выше ( $p < 0,05$ ), по сравнению с исходными данными  $52,7 \pm 1,4$  и  $56,0 \pm 1,8$  соответственно, и чем в группе сравнения, соответственно  $53,5 \pm 1,1$  и  $56,0 \pm 1,8$  %. Показатель УО у пациентов, принимавших плацебо, был на уровне  $54,2 \pm 1,6$  %, в основной

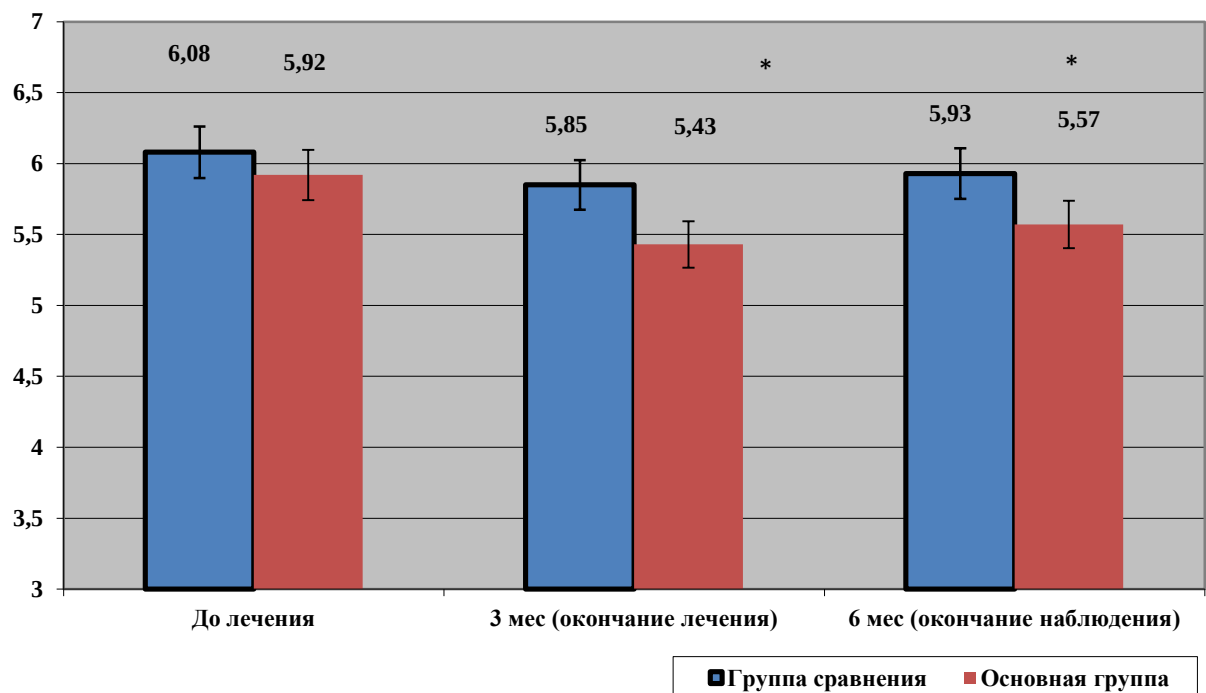
группе наблюдалась тенденция к его повышению до  $57,7 \pm 2,1$  %, хотя значимых межгрупповых различий по данному параметру выявлено не было.

Таким образом, сравнение эхокардиографических параметров после окончания лечения в группах обследуемых больных показало, что у пациентов основной группы несколько ниже, чем в группе сравнения, были уровни показателей КСР ЛЖ, КДР ЛЖ, КДО ЛЖ. В то же время значение УО было, напротив, ниже у пациентов группы сравнения, хотя значимых межгрупповых отличий по этим параметрам выявлено не было. У пациентов, получавших таурин в составе комплексного лечения достоверно более высоким, чем в группе сравнения был уровень фракции выброса.

Таким образом, прием исследуемого препарата в определенной степени влияет на структурно-функциональные взаимоотношения миокарда и способствует регрессии патологического ремоделирования миокарда у пациентов с ПИКС.

### **3.7 Динамика биохимических показателей**

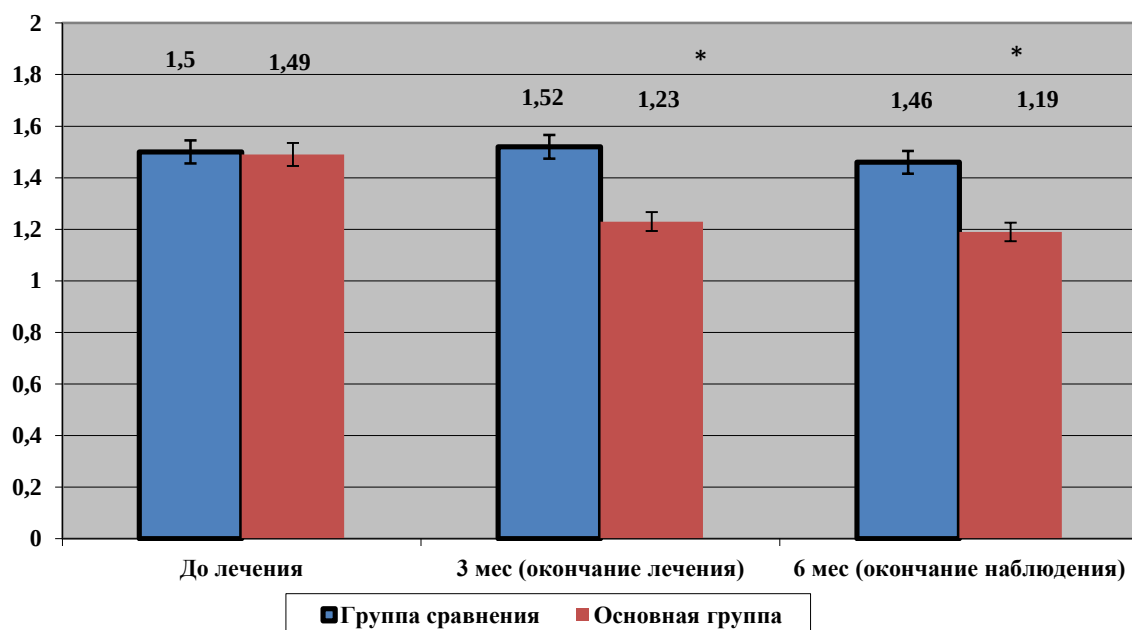
Сравнение концентраций общего холестерина показало, что до лечения значение этого показателя было несколько выше у пациентов группы сравнения ( $6,08 \pm 0,34$  ммоль/л), чем в основной группе ( $5,92 \pm 0,21$  ммоль/л), хотя при этом достоверных различий отмечено не было (рисунок 3.15). После окончания лечения - спустя 3 мес от начала исследования у больных группы сравнения значение этого показателя снизилось до  $5,85 \pm 0,13$  ммоль/л, тогда как у пациентов, принимавших таурин, уровень холестерина снизился до -  $5,43 \pm 0,20$  ммоль/л и был значимо ниже ( $p < 0,05$ ), чем в группе сравнения.



**Рисунок 3.15** Динамика концентрации общего холестерина крови

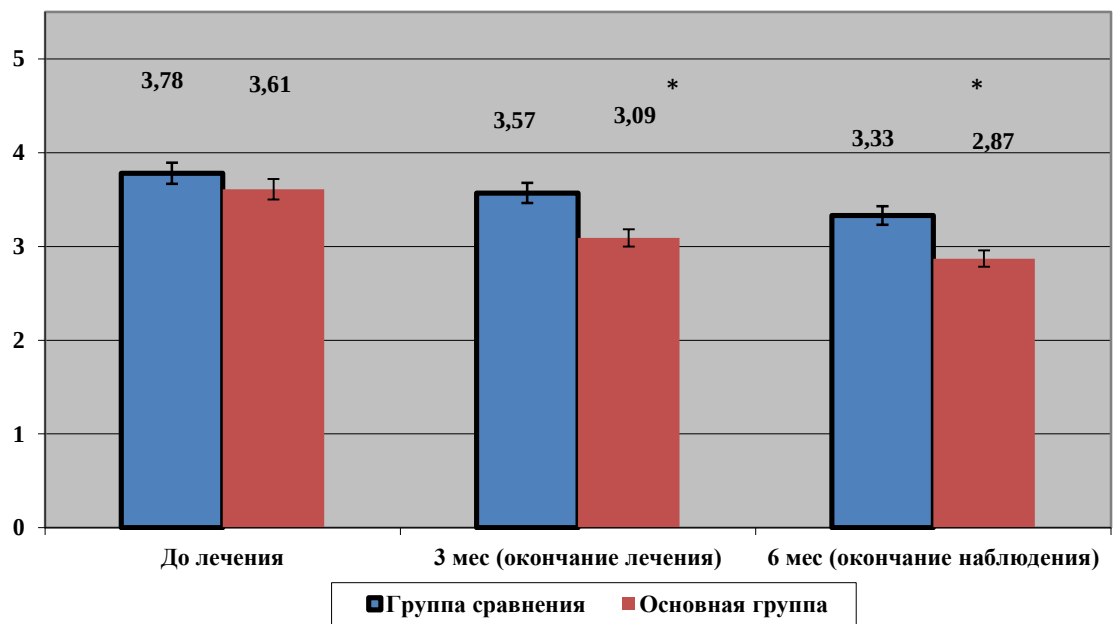
Динамика уровня триглицеридов была аналогичной – до начала исследования значения показателя были на одном уровне, составив в группе сравнения и основной группе соответственно  $1,50 \pm 0,04$  и  $1,49 \pm 0,04$  ммоль/л (рисунок 3.16).

Через 3 мес значение данного параметра в группа сравнения осталось на прежнем уровне  $1,52 \pm 0,08$  ммоль/л, в то время как у пациентов, в лечении которых использовали таурин, концентрация триглицеридов была достоверно ниже -  $1,23 \pm 0,04$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Спустя 6 мес выявленное соотношение значений этого показателя сохранилось, составив у больных группы сравнения  $1,46 \pm 0,07$  ммоль/л, в основной группе -  $1,19 \pm 0,05$  ммоль/л, что было достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) исходного уровня и соответствующего уровня триглицеридов в группе сравнения.



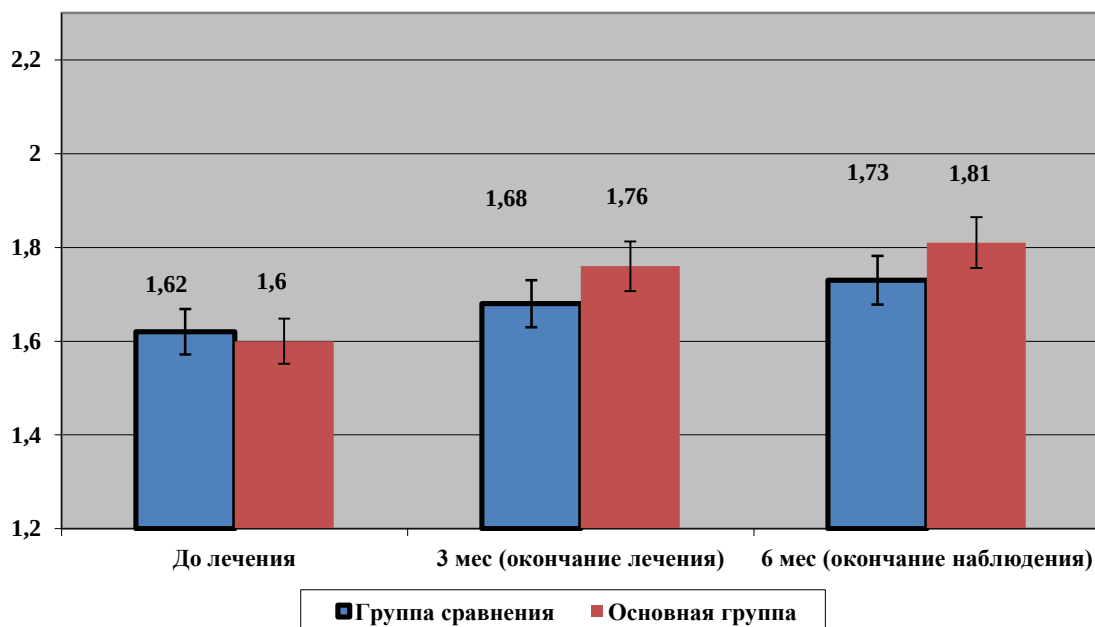
**Рисунок 3.16 Изменения концентрации триглицеридов в процессе лечения больных ПИКС**

Оценка динамики концентрации ЛПНП выявила некоторое снижение этого показателя у пациентов обеих групп (рисунок 3.17). Так, если до начала лечения сравнения значение этого показателя в группе сравнения и основной группе составило соответственно  $3,78 \pm 0,18$  и  $3,61 \pm 0,15$  ммоль/л, то через 3 мес уровень ЛПНП у пациентов группы сравнения снизился до  $3,57 \pm 0,22$  ммоль/л, тогда как в основной группе снижение было еще более выраженным - до  $3,09 \pm 0,11$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 3.17 Изменения концентрации ЛППП в процессе лечения больных ПИКС**

Изучение уровней ЛПВП показало, что перед началом лечения их концентрация в группе сравнения составила  $1,62 \pm 0,03$  ммоль/л, у пациентов основной группы было на том же уровне -  $1,60 \pm 0,04$  ммоль/л (рисунок 3.18). После окончания лечения у больных группы сравнения значение данного показателя несколько увеличилось - до  $1,68 \pm 0,12$  ммоль/л, тогда как у пациентов, в лечении которых был использован таурин, возрастание уровня ЛПВП было более выраженным - до  $1,76 \pm 0,17$  ммоль/л, хотя значимых межгрупповых отличий при этом выявлено не было ( $p > 0,05$ ).



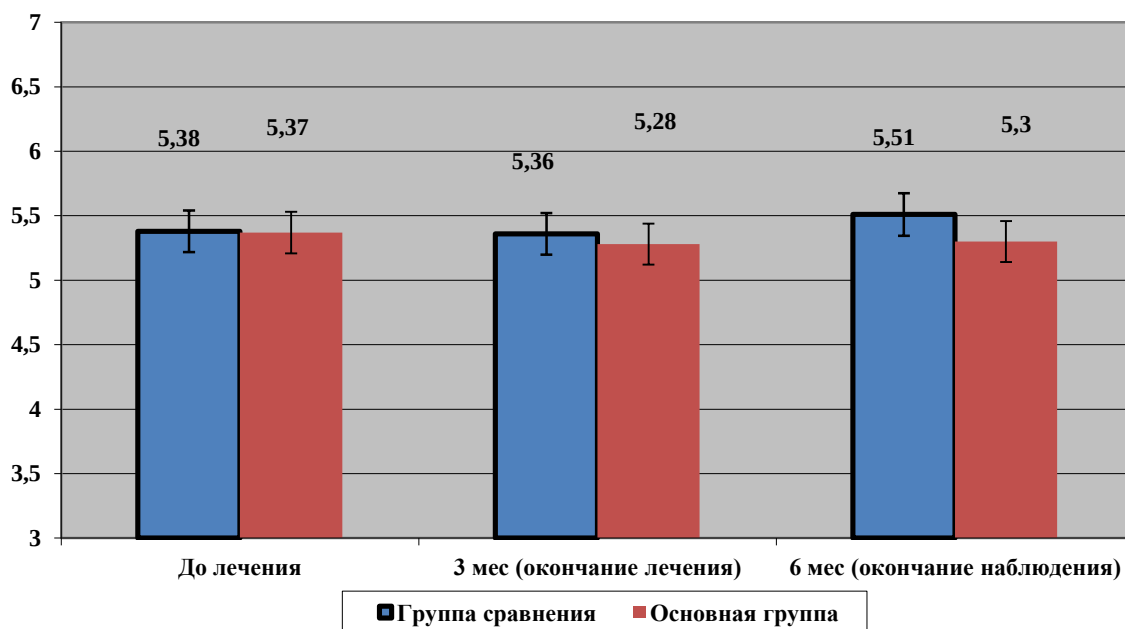
**Рисунок 3.18 Изменения концентрации ЛПВП в процессе лечения больных ПИКС**

В целом анализ липидного профиля обследуемых больных показал, что целевые значения уровня ЛПНП ( $< 1,8$  ммоль/л) на фоне терапии были достигнуты у 31,9% пациентов группы сравнения (15 больных) и у 52,1 % (25 пациентов) основной группы, получавших таурин. Пациентам, у которых этот уровень не было достигнуто, было рекомендовано увеличить дозу статинов.

Среднее значение индекса атерогенности во все сроки наблюдения у пациентов обеих групп было ниже 3, составив от 2,3 до 2,7.

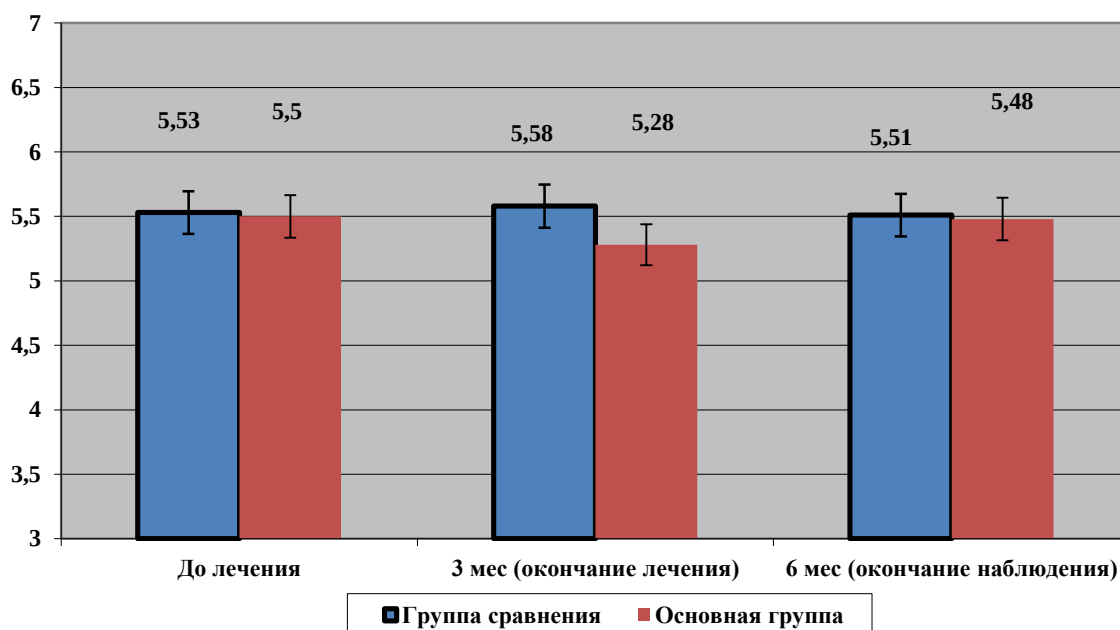
Оценка концентраций глюкозы показала, что до лечения ее уровни были практически одинаковыми в обеих группах (в основной 5,37 и 5,38 в группе сравнения ммоль/л) (рисунок 3.19). Через 3 мес в группе сравнения концентрация глюкозы практически не изменилась ( $5,36 \pm 0,09$  ммоль/л), а у пациентов основной группы несколько снизилось до  $5,28 \pm 0,18$  ммоль/л, хотя при этом значимых межгрупповых отличий выявлено не было. Спустя 6 мес после начала исследования у больных группы сравнения было отмечено

повышение значения данного параметра до  $5,51 \pm 0,19$  ммоль/л, тогда как в группе пациентов, принимавших таурин, по-прежнему отмечалась тенденция у более низкому уровню глюкозы, который составил  $5,30 \pm 0,08$  ммоль/л.



**Рисунок 3.19 Динамика уровня глюкозы в процессе лечения больных ПИКС**

Анализ уровней гликозилированного гемоглобина (HbA1c) свидетельствовал об отсутствии различий уровня данного показателя до лечения, значения его в группе сравнения и основной группы составили соответственно  $5,53 \pm 0,17$  и  $5,50 \pm 0,13$  % (рисунок 3.20). Через 3 мес в группе сравнения значение этого параметра составило  $5,58 \pm 0,22$  ммоль/л, в то время как у пациентов основной группы уменьшилось до  $5,28 \pm 0,10$  ммоль/л, хотя при этом достоверных различий отмечено не было. Через 6 мес у пациентов группы сравнения – уровень HbA1c составил  $5,51 \pm 0,19$  ммоль/л, а у больных основной группы  $5,48 \pm 0,27$  ммоль/л.



**Рисунок 3.20 Динамика концентрации гликозилированного гемоглобина в процессе лечения больных ПИКС**

### **3.8 Оценка безопасности таурина**

В течение всего периода наблюдения у пациентов, включенных в исследование было отмечено 3 случая несерьезных нежелательных явлений в виде головокружения, тошноты и головной боли. Эти проявления разрешились в течение нескольких часов и не потребовали проведения лечебных мероприятий. На наш взгляд, связь этих нежелательных явлений с приемом таурина является сомнительной. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о безопасности таурина в использованном режиме применения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные данные о роли таурина в процессах ишемического повреждения миокарда позволили предположить возможность применения этого вещества у больных с инфарктом миокарда в анамнезе.

Предварительное обследование пациентов, включенных в наше исследование, и сравнение показателей больных основной группы и группы сравнения до начала лечения не выявило значимых различий, группы были сопоставимы по клиническим, инструментальным и лабораторным показателям.

На первом этапе работы была выполнена оценка жалоб пациентов, включенных в исследование. При этом у больных с ПИКС были отмечены высокие уровни показателей оценки выраженности утомляемости, одышки, боли в области сердца, сердцебиений, перебоев в работе сердца.

Исследование динамики субъективного статуса показало, что через 3 месяца после начала лечения у пациентов основной группы наблюдается статистически значимое уменьшение выраженности утомляемости почти в два раза, которое сохранялось и через 3 месяца после окончания лечения. В то же время у больных группы сравнения снижение этого показателя было менее выраженным и не имело статистической значимости относительно исходного уровня.

Через 6 месяцев после начала исследования выраженность жалоб на утомляемость в группе пациентов, принимавших таурин, была достоверно ниже, чем в группе сравнения.

Интенсивность жалоб на сердцебиение в группе пациентов, принимавших таурин, также значимо (на 72 %) снизилась после 3 месяцев лечения, тогда как группе сравнения статистически значимой динамики жалоб на сердцебиение в этот срок выявлено не было. Через 3 месяца после окончания лечения в основной группе выраженность жалоб на сердцебиение по-прежнему была ниже, чем до начала терапии, тогда как у больных,

получавших плацебо в этот срок интенсивность жалоб на сердцебиение была прежней и значимо превышала соответствующий показатель в основной группе.

Пациенты основной группы через 3 месяца после начала терапии не жаловались на перебои в работе сердца. Несмотря на то, что к концу периода наблюдения (через 3 месяца после окончания лечения) у некоторых пациентов вновь появились указанные жалобы, однако их выраженность оставалась значимо ниже исходного уровня. Уровень жалоб на перебои в работе сердца в группе пациентов, принимавших плацебо, остался после первых 3 месяцев с начала исследования прежним, при этом у пациентов, принимавших таурин, частота этой жалобы значимо снизилась как в этот срок - после окончания лечения, так и через 3 месяца после его завершения.

Выраженность одышки у пациентов, принимавших таурин, после лечения также существенно снизилась.

Выраженность боли в области сердца в основной группе достоверно снизилась после лечения более чем на 50% и продолжала оставаться практически на таком же уровне и в момент окончания наблюдения. В то же время у больных группы сравнения после приема плацебо средний балл выраженности боли в области сердца статистически значимо не изменился как сразу после окончания лечения, так и в последующие 3 месяца. Таким образом, пациенты, принимавшие таурин, жаловались на боль в сердце значимо реже, эта тенденция сохранилась и через 3 месяца после окончания лечения.

Оценка динамики толерантности к физической нагрузке показала повышение уровня толерантности в обеих группах, выраженное примерно в равной степени, различия между группами по показателю теста после лечения не были статистически достоверны.

Исследование нарушений сердечного ритма с помощью холтеровского мониторирования показало, что среднее количество ЖЭС в сутки в основной группе значимо снизилось на 31,7%. При этом в группе сравнения число

ЖЭС в течение 3 месяцев наблюдения оставалось практически неизменным. В то же время значение данного показателя после лечения было достоверно выше, чем у пациентов, в лечении которых был включен прием таурина.

Оценка динамики количества наджелудочковых экстрасистол в сутки показала, что через 3 месяца после начала лечения в основной группе количество НЖЭС статистически значимо снизилось на 64,7%. Впоследствии значение данного показателя у больных этой группы несколько возросло, но по-прежнему было достоверно ниже, чем до начала лечения.

У пациентов, принимавших плацебо, количество НЖЭС после проведенного лечения несколько уменьшилось, при этом среднее число НЖЭС в основной группе было достоверно ниже, чем у пациентов группы сравнения.

Также в рамках нашего исследования при изучении хронотропной функции сердца у больных с ПИКС применяли метод оценки ВСР. Известно, что уменьшение временных характеристик ВСР соответствует тяжести заболевания, при этом многие авторы отмечают прогностическую значимость этих параметров для идентификации пациентов группы риска [Hirsh J.A., Bishop B., 1992]. Указывают, что в отношении прогнозирования общей смертности ценность ВСР сопоставимы с таковой для показателя фракции выброса левого желудочка и даже превышает ее в отношении прогноза нарушений ритма сердца (внезапная сердечная смерть и желудочковая тахикардия) [Alexopoulos D. et al., 1988]. Значимость анализа временных и частотных характеристик была продемонстрирована в ряде исследований, при этом патогенетической основой прогностической значимости показателей ВСР являются предположения о том, что снижение этих параметров представляет собой отражение повышенного симпатического или снижение вагусного тонуса [Bernardi L. et al., 1992; Cerati D., Schwartz P.J., 1991; Kamath M.V., Fallen E.L., 1993].

В соответствии с вышеизложенным у больных, включенных в настоящее исследование, анализировали показатели временного домена variability сердечного ритма. Было установлено, что на фоне проводимой терапии у пациентов основной группы достоверно увеличились показатели SDNN и SDANN, объективно отражающие общую и низкочастотную variability сердечного ритма, в то время как в группе сравнения изменения данных параметров были незначимы.

Средние значения индекса SDNN и показателя RMSSD, характеризующих общую и высокочастотную variability сердечного ритма, соответственно, были снижены в обеих группах до начала лечения. На фоне проводимой терапии отмечалась нормализация этих показателей, причем в группе больных, получавших таурин, средние величины параметров через 6 месяцев лечения были достоверно выше, чем в группе сравнения.

Исследование динамики показателей межинтервальных различий, отражающих быстрые высокочастотные колебания ритма сердца, показало, что применение комплексной терапии с применением таурина было ассоциировано с более выраженным приростом средних значений количества пар смежных интервалов NN с разницей более 50 мс, более 100 мс и более 200 мс, а также доли таких пар от общего числа пар смежных интервалов NN (pNN50, pNN100 и pNN200). Кроме того, было установлено, что если в начале исследования все показатели межинтервальных различий в основной группе и группе исследования были сопоставимы между собой, то по завершении 6-месячного периода наблюдения средние значения параметров в группе больных, получавших таурин, достоверно превышали таковые в группе сравнения.

Полученные данные подтверждают влияние таурина на variability сердечного ритма, которая, в свою очередь, отражает состояние вегетативной нервной системы и наличие вегетативной дисфункции, что может косвенно свидетельствовать об изменении

функциональных резервов сердечно-сосудистой системы [ESC and NASPE Task Force, 1996; Metelka R., 2014]. Таким образом, на основании результатов оценки вариабельности ритма сердца в настоящем исследовании можно предположить позитивное влияние таурина на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, что позволяет рассматривать данный препарат в качестве потенциального прогноз-модифицирующего компонента консервативной терапии в когорте пациентов с постинфарктным кардиосклерозом.

Проведенное лечение способствовало снижению частоты эпизодов депрессии сегмента ST по данным холтеровского мониторинга у пациентов обеих групп. При этом через 6 мес (по окончании наблюдения) в основной группе количество эпизодов было значимо ниже ( $p < 0,05$ ), чем в группе сравнения.

Результаты исследования свидетельствовали о более выраженном снижении у пациентов основной группы частоты выявления эпизодов депрессии сегмента ST, характеризующих выраженность миокардиальной ишемии.

Сравнение эхокардиографических параметров до начала лечения не выявило значимых межгрупповых различий показателей. В то же время после окончания лечения в группах обследуемых больных были отмечены следующие тенденции: конечный систолический размер левого желудочка после составил  $34,1 \pm 1,9$  мм у больных группы сравнения и  $32,3 \pm 1,6$  мм у пациентов основной группы, значимых различий выявлено не было. Значения КДР ЛЖ составили  $51,7 \pm 2,0$  мм в группе сравнения и  $52,7 \pm 2,2$  мм в основной группе.

Сопоставление эхокардиографических показателей в группах обследуемых больных после окончания лечения свидетельствовало о том, что у больных основной группы несколько ниже, чем в группе сравнения были уровни показателей КСР ЛЖ, КДР ЛЖ, КДО ЛЖ. В то же время значение УО было, напротив, выше у пациентов группы сравнения, хотя

значимых межгрупповых отличий по этим параметрам выявлено не было. У пациентов, получавших таурин в составе комплексного лечения, достоверно более высоким, чем в группе сравнения, было значение фракции выброса.

Показано также, что фармакологические концентрации таурина противодействуют патологическим процессам, которые наблюдаются в комбинации окисленных липидов и гипергликемии [Casey R.G. et al., 2007; Das J. et al., 2008; 2012]. Наши исследования показали, что у пациентов с ПИКС, принимающих таурин, отмечается положительная динамика показателей липидного профиля. Так, в группе пациентов, принимавших таурин, после лечения наблюдалось более выраженное снижение концентрации общего холестерина.

Отмечено также значимое уменьшение уровня триглицеридов в крови пациентов основной группы после лечения.

Оценка динамики концентрации ЛПНП выявила некоторое снижение этого показателя у пациентов обеих групп: если до начала лечения сравнения значение этого показателя в группе сравнения и основной группе составило соответственно  $3,78 \pm 0,18$  и  $3,61 \pm 0,15$  ммоль/л, то через 3 мес уровень ЛПНП у пациентов группы сравнения снизился до  $3,57 \pm 0,22$  ммоль/л, тогда как в основной группе снижение было еще более выраженным - до  $3,09 \pm 0,11$  ммоль/л.

Анализ динамики концентрации ЛПВП показал, что после окончания лечения у больных группы сравнения значение данного показателя несколько увеличилось - до  $1,68 \pm 0,12$  ммоль/л, тогда как у пациентов, в лечении которых был использован таурин, возрастание уровня ЛПВП было более выраженным - до  $1,76 \pm 0,17$  ммоль/л, хотя значимых межгрупповых отличий при этом выявлено не было.

Среднее значение индекса атерогенности во все сроки наблюдения у пациентов обеих групп было ниже 3, составив от 2,3 до 2,7.

Оценка концентраций глюкозы показала, что до лечения ее уровни были практически одинаковыми в обеих группах (в основной 5,37 и 5,38 в

группе сравнения ммоль/л), а через 3 мес в группе сравнения концентрация глюкозы практически не изменилась ( $5,36 \pm 0,09$  ммоль/л), а у пациентов основной группы несколько снизилось до  $5,28 \pm 0,18$  ммоль/л, хотя при этом значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

Содержание гликозилированного гемоглобина в ходе исследования у пациентов обеих групп изменилось незначительно, отличия по данному параметру между основной группой и группой сравнения не были статистически значимы как через 3 месяца после начала исследования, так и спустя 6 месяцев.

Проведенное лечение способствовало повышению качества жизни с ПИКС - отмечалось улучшение уровня качества жизни, при этом более выраженной динамика была в основной группе больных, которые получали таурин. Выявленные различия были значимыми через 3 месяц после начала терапии. В этот срок наблюдения период наблюдения такие показатели качества жизни, как физическая активность, стабильность стенокардии, частота приступов стенокардии и удовлетворенность лечением были значимо выше в группе пациентов, получавших таурин, чем у больных группы сравнения.

В отдаленном периоде наблюдения – через 6 месяцев - различия между показателями качества жизни в исследуемых группах были менее выраженными. В данный период статистически значимые отличия были отмечены для показателя шкалы «удовлетворенность лечением», а также впри сравнении итоговых показателей, их значения были достоверно выше аналогичных показателей у больных группы сравнения.

В течение всего периода наблюдения у пациентов, включенных в исследование было отмечено 3 случая несерьезных нежелательных явлений в виде головокружения, тошноты и головной боли. Эти проявления разрешились в течение нескольких часов и не потребовали проведения лечебных мероприятий. На наш взгляд, связь этих нежелательных явлений с приемом таурина является сомнительной. Таким образом, полученные

данные свидетельствуют о безопасности таурина в использованном режиме применения.

Проведенные исследования подтвердили данные многочисленных исследований о биологической активности таурина, его способности оказывать благоприятное влияние на состояние больных с ССЗ. Полученные нами данные согласуются с результатами авторов, указывающих, что эффективность этого вещества при сердечно-сосудистой патологии обусловлена его влиянием на основополагающие клеточные процессы [Franconi F. et al., 2004; Hanna J. et al., 2004; Ito T. et al., 2008].

К настоящему времени установлено, что таурин устраняет вазоконстрикцию, вызванную различными причинами, защищает эндотелий, модулирует агрегацию тромбоцитов, проявляет гипотензивные эффекты при повышенном артериальном давлении [Huxtable R.J., 1993; Liao X.B. et al., 2007]. Данные, полученные в нашем исследовании, согласуются с результатами других авторов и подтверждают, что для повышения эффективности лечения рассматриваемого контингента пациентов, целесообразным является к терапии больных с признаками постинфарктного кардиосклероза подключать лекарственные средства, содержащие таурин.

## ВЫВОДЫ

1. Клиническая эффективность таурина у больных со стенокардией напряжения, после перенесенного инфаркта миокарда подтверждается значимыми изменениями по сравнению с плацебо показателей субъективного статуса и качества жизни. Отмечено уменьшение выраженности утомляемости в 2 раза, снижение интенсивности жалоб на сердцебиение на 72,3%, уменьшение выраженности одышки на 30,0% и выраженности болей в области сердца на 50%. Показатели большинства шкал Сиэтлского опросника у больных основной группы по окончании исследования достоверно превышали ( $p < 0,05$ ) соответствующие значения у пациентов группы сравнения (PL- ограничение физической активности на 32%, AS – стабильность стенокардии на 20%, AF- частота стенокардии на 17 % и TS - удовлетворенность лечением на 37%).

2. У больных, в курсе лечения которых был использован таурин, отмечено значимое улучшение инотропной функции (фракция выброса значимо выше, чем в группе сравнения, соответственно  $56,0 \pm 1,8$  и  $53,5 \pm 1,1$  %,  $p < 0,05$ ), улучшилась батмотропная и хронотропная функции миокарда, что проявилось снижением количества желудочковых экстрасистол на 45 %, уменьшением частоты наджелудочковых нарушений ритма сердца на 57 %, снижением частоты эпизодов депрессии сегмента ST (в основной группе количество эпизодов было значимо ниже  $p < 0,05$ , чем в группе сравнения), нормализацией показателей variability сердечного ритма (средние значения SDNN стали значимо выше в основной группе, по сравнению с группой сравнения  $96,1 \pm 3,8$  мс и  $87,2 \pm 2,2$  мс  $p < 0,05$ ).

3. Прием таурина усиливает эффективность базисной терапии, направленной на достижение целевых уровней липидного профиля (показатель ЛПНП до лечения в группе сравнения и основной группе составил соответственно  $3,78 \pm 0,18$  и  $3,61 \pm 0,15$  ммоль/л. После лечения уровень ЛПНП у пациентов группы сравнения снизился до  $3,57 \pm 0,22$

ммоль/л, тогда как в основной группе - до  $3,09 \pm 0,11$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). целевые значения уровня ЛПНП ( $< 1,8$  ммоль/л) на фоне терапии были достигнуты у 31,9% пациентов группы сравнения (15 пациентов) и у 52,1 % (25 пациентов) основной группы, получавших таурин.

4. Использование таурина в комплексном лечении больных со стенокардией напряжения, после перенесенного инфаркта миокарда, безопасно и не сопровождается побочными явлениями.

5. Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют, что добавление таурина к базисной терапии способствует повышению эффективности лечения пациентов со стенокардией напряжения после перенесенного инфаркта миокарда, которым не проводилась реваскуляризация миокарда, что проявляется улучшением клинических, лабораторных, инструментальных показателей у данного контингента больных.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Таурин целесообразно включать в состав комплексного лечения больных со стенокардией напряжения, перенесших инфаркт миокарда с целью улучшения инотропной функции миокарда, усиления антиаритмического и гиполипидемического эффектов базисной терапии.

2. Рекомендуемая доза Таурина - 750 мг в сутки в качестве дополнения к стандартной терапии при длительности терапии не менее 3 месяцев.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБ – атеросклеротическая бляшка
- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
- ВНОК – Всероссийское Научное Общество Кардиологов
- ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ЖК - жирные кислоты
- ИБС – Ишемическая болезнь сердца
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМТ – индекс массы тела
- КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка
- КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности
- ЛП – левое предсердие
- ОССН – Общество Специалистов по Сердечной Недостаточности
- ОХ – общий холестерин
- ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
- САД – систолическое артериальное давление
- СД – сахарный диабет
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ФВ – фракция выброса
- ФК – функциональный класс
- ФС – фракция сократимости

ХС - холестерин

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверин Е.Е. Опыт применения таурина на этапе реабилитации больных после кардиохирургических вмешательств // Журнал сердечная недостаточность. - 2014. - Т. 15, № 4 (85). - С. 224-231.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Значение витаминов и микронутриентов в поддержании компенсации углеводного обмена у больных сахарным диабетом // Клиническая эндокринология (реферативный сборник науки и техники). – 2007. - №1. - С.3-12.
3. Бизунок Н.А. Фармакодинамические взаимодействия редокс-модулирующих аминокислот L-аргинина и таурина с плейотропными антиоксидантами // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. - 2015. - № 4. - С. 68-84.
4. Вислобоков А.И., Игнатов Ю.Д., Галенко-Ярошевский П.А., Мембранотропное действие фармакологических средств. - Краснодар: Просвещение Юг, 2010. - 528 с.
5. Гордеев И.Г, Покровская Е.М, Лучинкина Е.Е. Влияние таурина на частоту распространения нарушений сердечного ритма, дисперсию интервала QT у пациентов с сердечной недостаточностью вследствие постинфарктного кардиосклероза: результаты сравнительного, рандомизированного исследования // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11(1). –С.65-70.
6. Гринченко О.А., Бабан В.Н., Янчук П.И. Влияние таурина на ионный состав желудочного сока при стимуляции секреции гистамином у собак // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». - 2011. - Т. 24 (63), № 2. - С.107-116
7. Громова О. А., Торшин И. Ю., Гусев Е. И. Молекулярные механизмы воздействия аминокислот в составе церебролизина на нейротрансмиссию. Нейротрофические и нейропротективные эффекты

аминокислот // Трудный пациент.- 2010.- № 2.- С. 25-31.

8. Доскина Е.В. Что такое таурин и «с чем его едят»? // Вопросы диетологии. - 2015. - Т. 5, № 1. - С. 58-61.

9. Дьякова Н.А., Пузырева И.Н., Огай М.А. и др. Разработка лекарственных форм с таурином // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. - 2016. - № 1. - С. 140-146.

10. Елизарова Е.П., Ходжакулиев Б.Г., Завоповская Л.И., Черногубова Е.В. Фармакокинетика таурина // Кардиология. - 2005. - Т. 34, № 4.-С. 69-70.

11. Захаров И.В. Оптимизация терапии артериальной гипертензии у беременных // Вопр. гин., акуш. и перинатол. – 2010. – Т. 9, № 5. – С.10–13.

12. Звенигородская Л.А., Нилова Т.В. Таурин в лечении неалкогольной жировой болезни печени // Эндокринология: новости, мнения, обучение. - 2014. - № 3 (8). - С. 96-102.

13. Звягина Т.С., Горбенко Н.И., Бориков А.Ю. Влияние таурина на биоэнергетические процессы митохондрий сердца крыс с синдромом инсулинорезистентности // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2016. - Т. 60, № 2. - С.57-62.

14. Зыкова Т.А., Стрелкова А.В., Зыков И.Н., Уледева Л.В. Изменения метаболизма и состояние репродуктивной функции при использовании Дибикора у женщин с синдромом поликистозных яичников // Фарматека. – 2010. – № 3. – С. 79–80.

15. Зыкова Т.А., Уледева Л.В. Роль таурина в коррекции метаболических дисфункций у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников // Акушерство и гинекология. - 2013. - № 11. - С. 65-69.

16. Карпов Ю.А., Аронов Д.М. Кардиологическая реабилитация в России нуждается в коренной реорганизации // Кардиологический вестник. – 2010. – Т.V (XVII), № 2. – С.5-11.

17. Королева М.В. Клиническая эффективность таурина при лечении поражения печени, вызванного гепатотоксическим действием противотуберкулезной терапии // Клиническая фармакология и терапия. - 2015. - Т. 24, № 5. - С. 66-68.
18. Крючкова И.В., Адамчик А.С. Возможности коррекции нарушений углеводного обмена при метаболическом синдроме // Рос.кардиол. журн. – 2009. – № 2. – С. 44–48.
19. Кудинов В.И., Золотарева И.В., Корсун Н.А. Антиоксидант Дибикор в лечении сосудистых осложнений сахарного диабета // Тез. XIV конгресса "Человек и лекарство". – М., 2007. – С. 129.
20. Макарова Л.М., Погорелый В.Е., Воронков А.В., Новикова Н.А. Современные представления о роли таурина в деятельности центральной нервной системы // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2014. - Т. 77, № 5. - С.38-44.
21. Мановицкая А.В. Метаболическая терапия у пациентов с метаболическим синдромом // Поликлиника. - 2012. - № 2/1. -С.25–28.
22. Мараховский Ю.Х. Аминокислоты как лекарственные средства: от научных достижений к клинической практике // III междунар. науч.-практ.конф. «Экспериментальная и клиническая фармакология». – Минск, 2009. – С.125.
23. Меркулов С.А., Королева М.В. Применение таурина в лечении лекарственного поражения печени на фоне специфической терапии туберкулеза легких // Врач-аспирант. - 2013. - Т. 57, № 2.1. - С. 196-203.
24. Милош Т.С., Максимович Н.Е. Кислородное обеспечение, прооксидантно-антиоксидантное состояние, вазоактивные свойства эндотелия у крыс, получавших эндотоксин и таурин // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2014. - Т.77, № 3. - С. 20-23.
25. Мкртумян А.М., Подачина С.В., Петраченко В.В. Дибикор – эффективное и безопасное средство для лечения сахарного диабета // Эффективная фармакотер. в эндокринологии. – 2008. – № 2. – С. 34–39.

26. Можокина Г.Н., Елистратова Н.А. Экспериментальное обоснование применения таурина для профилактики нейротоксических реакций, вызванных изониазидом // Антибиотики и химиотерапия. - 2016. - Т. 61, № 3-4. - С. 19-22.

27. Нечаева Г.И., Ряполова Е.А, Друк И.В. Эффективность и переносимость таурина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диастолической дисфункцией левого желудочка // Лечащий врач. - 2011.- № 11.

28. Нечаева Г.И., Друк И.В., Ряполова Е.А. Эффективность и переносимость таурина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диастолической дисфункцией левого желудочка // Поликлиника. – 2015. - № 1. – С.58-62.

29. Овсепян Л.М., Захарян Г.В., Мелконян М.М., Захарян А.В. Влияние таурина на окислительные процессы при отеке головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2015. - Т. 115, № 5. - С. 64-67.

30. Овсянникова О.Н. Звенигородская Л.А. Целесообразность применения таурина в лечении неалкогольной жировой болезни печени // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. - 2012. - № 2. - С. 4-9.

31. Петров В.И., Наумов В.В. Опыт применения таурина при лечении больных сахарным диабетом типа 2 // Эндокринология: новости, мнения, обучение. - 2014. - № 1 (5). - С. 44-53.

32. Рукан Т.А., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М. Морфофункциональное состояние эндотелия сосудов в ранний период ишемии-реперфузии головного мозга и введении таурина // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2013. - Т. 76, № 12. - С. 8-10.

33. 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.

34. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н., Винникова А.А. Дополнительные возможности таурина в комплексной терапии больных с сахарным диабетом типа 2, страдающих хронической сердечной недостаточностью // Эндокринология: новости, мнения, обучение. - 2015. - № 1. - С. 55-60.

35. Стаценко М.Е., Винникова А.А., Шилина Н.Н., Ронская А.М. Возможности дибикора в коррекции метаболических и сосудистых нарушений у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа // Фарматека. - 2014. - № 5 (278). - С. 53-60.

36. 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. - Т. 15, № 2. - С. 38-44.

37. Сумин А.Н., Осокина А.В., Иванов С.В. и др. Неявки пациентов на операцию коронарного шунтирования после успешного первичного чрескатетерного вмешательства // Сердце. – 2014. - № 13 (3). - С.144–150.

38. Сумин А.Н., Осокина А.В., Кочергина А.М. Проблемы «листа ожидания»: причины отказов пациентов от планового коронарного шунтирования // Рос.кардиол. журн. – 2012. - № 5. - С.63-69.

39. Федулаев Ю.Н., Казанцев А.П., Щелкунова И.Г. и др. Дистанционная методика оценки результатов суточного мониторингирования ЭКГ в выявлении преходящей ишемии миокарда. Организационные и прогностические аспекты // Мед вестн. МВД. – 2007. - № 3. – С. 25-27.

40. Чазов Е.И., Мальчикова Л.С., Липина Н.В. и др. Влияние таурина на электрическую активность сердца // Кардиология. – 1974. – Т.76. – С.18-26.

41. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б., Нагорная Е.А. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции. - Киев, 2009. - 155 с.

42. Чокинэ В.К., Гараева С.Н., Невоя А.В. и др. Использование

серосодержащих аминокислот для диагностики, целенаправленного поддержания и формирования здоровья // Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții. – 2011. - № 3(315). – С. 15-35.

43. Чуракаев М.В. Влияние таурина в комплексной терапии экземы на клинические и электромиографические показатели больных // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2016. - № 2. - С.78-84.

44. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш. Опыт применения Дибикора при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. – 2007. – № 1. – С. 30–31.

45. Ших Е.В., Городецкая Г.И. Перспективы использования фармакологических эффектов таурина в комплексной терапии пациентов с сахарным диабетом типа 2 // Consilium Medicum. - 2015. - Т. 17, № 4. - С. 62-67.

46. Шумянцева В.В., Махова А.А., Булко Т.В. и др. Таурин как модулятор каталитической активности цитохрома P450 3A4 // Биохимия. - 2015. - Т. 80, № 3. - С. 439-448.

47. Abebe W., Mozaffari M.S. Taurine depletion alters vascular reactivity in rats // Can. J. Physiol. Pharmacol. - 2003. – Vol.81 (9). – С.903-909.

48. Abebe W., Mozaffari S. Role of taurine in the vasculature: an overview of experimental and human studies // Am. J. Cardiovasc. Dis.- 2011. – Vol.1 (3). – P.293-311.

49. Adams DJ. Ionic channels in vascular endothelial cells // Trends Cardiovasc. Med. - 1994. – Vol. 4. – P. 18-26.

50. Akselrod S., Gordon D., Madwed J.B. et al. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis // Am. J. Physiol. - 1985. - Vol. 249. - P.867-875.

51. Albrecht J., Zielińska M. The role of inhibitory amino acidergic neurotransmission in hepatic encephalopathy: a critical overview // Metab. Brain Dis. – 2002. – Vol.17 (4). – P.283-294.

52. Alder J.T., Chessell I.P., Bowen D.M. A neurochemical approach for

studying response to acetylcholine in Alzheimer's disease // *Neurochem. Res.* - 1995. – Vol. 20. – P.769-771.

53. Alexopoulos D., Yusuf S., Johnston J.A. et al. The 24 hour heart rate behavior in long-term survivors of cardiac transplantation // *Am. J. Cardiol.* - 1988 . -Vol. 61. - P. 880-884.

54. Alfieri R.R., Cavazzoni A., Petronini P.G. et al. Compatible osmolytes modulate the response of porcine endothelial cells to hypertonicity and protect them from apoptosis // *J. Physiol.* - 2002. - Vol. 540.- P.499-508.

55. Alhumaidha K.A., Saleh D.O., Abd El Fattah M.A. et al. Cardiorenal protective effect of taurine against cyclophosphamide-induced toxicity in albino rats // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2015. – Jul 18:1-9. [Epub ahead of print]

56. Allard M.L., Jeejeebhoy K.N., Sole M.J. The management of conditioned nutritional requirements in heart failure // *Heart Fail Rev.* - 2006. – Vol.11. – P.75-82.

57. Allo S.N., Bagby L., Schaffer S.W. Taurine depletion, a novel mechanism for cardioprotection from regional ischemia // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol.273. – P.1956–1961.

58. Asahi T., Nakamura Y., Kato Y., Osawa T. Specific role of taurine in the 8-brominated-2'-deoxyguanosine formation // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2015. – Vol.15;586. – P.45-50.

59. Ascione R., Gomes W.J., Angelini G.D. et al. Warm blood cardioplegia reduces the fall in the intracellular concentration of taurine in the ischaemic/reperfused heart of patients undergoing aortic valve surgery // *Amino Acids.* – 1998. – Vol. 15. – P.339–350.

60. Averin E. Use of taurine during rehabilitation after cardiac surgery // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2015. – Vol.803. – P.637-649.

61. Azuma J., Hasegawa H., Sawamura A. et al. Therapy of congestive heart failure with orally administered taurine // *Clin. Ther.* - 1983. – Vol.5. – P.398-408.

62. Azuma J., Sawamura A., Awata N. et al. Therapeutic effect of taurine

in congestive heart failure: a double-blind crossover trial // Clin. Cardiol. - 1985. – Vol.8. – P.276-282.

63. Azuma J., Sawamura A., Awata N. Usefulness of taurine in chronic congestive heart failure and its prospective application // Jpn. Circ. J. - 1992. – Vol.56. – P.95-99.

64. Azuma M., Takahashi K., Fukuda T. et al. Taurine attenuates hypertrophy induced by angiotensin II in cultured neonatal rat cardiac myocytes // Eur. J. Pharmacol. - 2000. - Vol.403 (3). – P. 181–188.

65. Bernardi L., Ricordi L., Lazzari P. et al. Impaired circulation modulation of sympathovagal modulation of sympathovagal activity in diabetes // Circulation. - 1992. - Vol.86. - P.144352.

66. Beyranvand M.R., Khalafi M., Roshan V.D. et al. Effect of taurine supplementation on exercise capacity of patients with heart failure // Journal of Cardiology. -2011. – Vol. 57. – P.333-337.

67. Bhattarai J.P., Park S.J., Chun S.W. et al. Activation of synaptic and extrasynaptic glycine receptors by taurine in preoptic hypothalamic neurons // Neurosci Lett. – 2015. – Vol.608. – P.51-56.

68. Bosgelmez I., Soylemezoglu T., Guvendik G. The protective and antidotal effects of taurine on hexavalent chromium-induced oxidative stress in mice liver tissue // Biol. Trace Elem. Res. - 2008. - Vol. 125, № 1. - P. 46-58

69. Bres V, Hurbin A., Duvoid A. et al. Pharmacological characterization of volume-sensitive, taurine permeable anion channels in rat supraoptic glial cells // Br. J. Pharmacol. - 2008. - Vol. 130. - P. 1976-1982.

70. Brons C.C., Spohr H., Storgaard J., Vaag D. Effect of taurine treatment on insulin secretion and action, and on serum lipid levels in overweight men with a genetic predisposition for type II diabetes mellitus // European Journal of Clinical Nutrition. - 2008. – Vol.86. - P. 1239-1247.

71. Bulley S., Shen W. Reciprocal regulation between taurine and glutamate response via  $Ca^{2+}$ -dependent pathways in retinal third-order neurons // J. Biomed. Scien. - 2010. - Vol. 17, № 1. - P. 5-10.

72. Caputo M., Bryan A.J., Calafiore A.M. et al. Intermittent antegrade hyperkalaemic warm blood cardioplegia supplemented with magnesium prevents myocardial substrate derangement in patients undergoing coronary artery bypass surgery // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 1998. – Vol. 14. – P.596–601.

73. Caputo M., Dihmis W.C., Bryan A.J. et al. Warm blood hyperkalaemic reperfusion ('hot shot') prevents myocardial substrate derangement in patients undergoing coronary artery bypass surgery // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 1998. - Vol.13. – P.559–564.

74. Carrasco S., Codoceo R., Prieto G. et al. Effect of taurine supplements on growth, fat absorption and bile acid on cystic fibrosis // *Acta Univ. Carol.* - 1990. – Vol.36. – P.152-156.

75. Casey R.G., Joyce C.G., Hayes D. Taurine attenuates acute hyperglycemia-induced endothelial cell apoptosis, leucocyte-endothelial cell interactions and cardiac dysfunction // *J. Vasc. Res.* - 2007. – Vol. 44. – P. 31-39.

76. Cerati D., Schwartz P.J. Single cardiac vagal fiber activity, acute myocardial ischemia, and risk for sudden death // *Circ. Res.* - 1991. - Vol. 69. - P.1389-1401.

77. Chapman R.A., Suleiman M.S., Earm Y.E. Taurine and the heart // *Cardiovasc Res.* – 1993. - Vol.27. – P.358–363.

78. Charreau B. Molecular regulation of endothelial cell activation: novel mechanisms and emerging targets // *Curr. Opin. Organ Transplant.* - 2011. – Vol.16. – P.207-213.

79. Chen S.W., Chen Y.X., Shi J. et al. The restorative effect of taurine on experimental nonalcoholic steatohepatitis // *Dig. Dis. Sci.* - 2006. - Vol. 51, № 12. -P. 2225-2234.

80. Choi M.J., Kim J.H., Chang K J. The effect of dietary taurine supplementation on plasma and liver lipid concentrations and free amino acid concentrations in rats fed a high-cholesterol diet // *Adv. Exp. Med. Biol.* - 2006. - Vol. 583. - P. 235-242.

81. Chowdhury S., Sinha K., Banerjee S., Sil P.C. Taurine protects

cisplatin induced cardiotoxicity by modulating inflammatory and endoplasmic reticulum stress responses // *Biofactors*. – 2016. - Jun 14. [Epub ahead of print]

82. Cooper M.W., Lombardini J.B. Elevated blood taurine levels after myocardial infarction of cardiovascular surgery: is there any significance? // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1981. – Vol.139. – P.191–205.

83. Dai B., Zhang J., Liu M. et al. The role of Ca(2+) mediated signaling pathways on the effect of taurine against *Streptococcus uberis* infection // *Vet. Microbiol.* – 2016. – Vol. 30.- P. 26-33.

84. Das J., Ghosh J., Manna P., Sil P.C. Taurine provides antioxidant defense against NaF-induced cytotoxicity in murine hepatocytes // *Pathophysiology*. - 2008. - Vol.15 (3). – P.181-90.

85. Das J., Vasani V., Sil P. Taurine exerts hypoglycemic effect in alloxan-induced diabetic rats, improves insulin-mediated glucose transport signaling pathway in heart and ameliorates cardiac oxidative stress and apoptosis // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2012. – Vol.258. – P.296–308.

86. Das J., Roy A., Sil P.C. Mechanism of the protective action of taurine in toxin and drug induced organ pathophysiology and diabetic complications: a review // *Food Func.* - 2012. – Vol. 3. – P. 1251–1264.

87. Di Francesco D. The contribution of the pacemaker current (I<sub>f</sub>) to generation of spontaneous activity in rabbit sino-atrial node myocytes // *J. Physiol (Lond)*. - 1991. - Vol. 434. - P. 23-40.

88. Doddakula K.K., Neary P.M., Wang J.H. et al. The antiendotoxin agent taurocholate potentially reduces ischemia / reperfusion injury through its metabolite taurine // *Surgery*. – 2010. – Vol.148 (3). – P.567–572.

89. Doerner J.M., Kuetting D.L., Luetkens J.A. et al. Caffeine and taurine containing energy drink increases left ventricular contractility in healthy volunteers // *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. – 2015. – Vol.31 (3).- P.595-601.

90. Eby G., Halcomb W.W. Elimination of cardiac arrhythmias using oral taurine with L-arginine with case histories: hypothesis for nitric oxide stabilization

of the sinusnode // *Med Hypotheses*. - 2006. – Vol.67. - P.1200-1204.

91. Egan B.M., Abdih H., Kelly C.J. et al. Effect of of intravenous taurine on endotoxin induced acute lung injury in sheep // *Eur. J. Surg.* – 2001. – Vol. 167. – P.575-580.

92. El Idrissi A., Boukarrou L., Splavnyk K. et al. Functional implication of taurine in aging // *Adv. Exp. Med. Biol.* - 2009. – Vol.643. – P.199-206.

93. Elizarova E.P., Orlova T.R., Medvedeva N.V. Effects on heart membranes after taurine treatment in rabbits with congestive heart failure // *Arzneimittelforschung*. - 1993. – Vol.43. – P.308-312.

94. Engel J.M., Muhling J., Weiss S. et al. Relationship of taurine and other amino acids in plasma and in neutrophils of septic trauma patients // *Amino Acids*. - 2006. - Vol.30.- P. 87-94.

95. Erbel R., Wijns W. The year in cardiology 2013: coronary intervention // *Eur. Heart J.* - 2014. – Vol. 35. – P. 313–320.

96. Fennessy F.M., Moneley D.S., Wang J.H. et al. Taurine and vitamin C modify monocyte and endothelial dysfunction in young smokers // *Circulation*. - 2003. – Vol.107 (3). – P.410-415.

97. Franconi F., Di Leo M.A., Bennardini F. et al. Is taurine beneficial in reducing risk factors for diabetes mellitus? // *Neurochem. Res.* – 2004. - Vol. 29. – P.143–150.

98. Fujita T., Ando K., Noda H. et al. Effects of increased adrenomedullary activity and taurine in young patients with borderline hypertension // *Circulation*. - 1987. – Vol. 75. – P. 525-532.

99. Gompf R.E. Nutritional and herbal therapies in the treatment of heart disease in cats and dogs // *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* - 2005. – Vol.41. – P.355-367.

100. Gossai D., Lau-Cam C. The effects of taurine, taurine homologs and hypotaurine on cell and membrane antioxidative system alterations caused by type 2 diabetes in rat erythrocytes // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2009. – Vol. 643. – P.359–368.

101. Gupta R.C., Seki Y., Yosida J. Role of taurine in spinal cord injury // Curr. Neurovasc. Res. - 2006. - Vol. 3.- P.225-235.
102. Gurujeyalakshmi G., Wang Y., Giri S. N. Taurine and niacin block lung injury and fibrosis by down-regulating bleomycin-induced activation of transcription nuclear factor- kappa B in mice // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 2009. –Vol. 293. - P.82-90.
103. Han J., Bae J. H., Kim S.-Y. et al. Taurine increases glucose sensitivity of UCP2-overexpressing p-cells by ameliorating mitochondrial metabolism // AJP: Endocrinol. Metab. - 2004. - Vol. 287. - P. 1008-1018.
104. Han X., Chesney R.W. Stress-responsive gene TauT and acute kidney injury // J. Biomed. Sci. - 2010. – Vol. 17(Suppl 1). – P.28.
105. Hanna J., Chahine R., Aftimos G. et al. Protective effect of taurine against free radicals damage in the rat myocardium // J. Exp. toxicol. pathol.- 2004.- Vol. 50, № 3.- P. 189-194.
106. 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.
107. Hano T., Ito K., Kono K. et al. Effect of taurine supplementation on hepatic metabolism and alleviation of cadmium toxicity and bioaccumulation in a marine teleost, red sea bream, *Pagrus major* // Fish. Physiol. Biochem. – 2016. - Aug 17. [Epub ahead of print]
108. Hansen S.H., Birkedal H., Wibrand F., Grunnet N. Taurine and regulation of mitochondrial metabolism // Adv. Exp. Med. Biol. - 2015. – Vol.803. - P.397-405.
109. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. // Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. — Circulation — 1996. — Vol. 93. — P. 1043-1065.
110. Higgins J., Jamieson W.R., Benhameid O. et al. Influence of patient

gender on mortality after aortic valve replacement for aortic stenosis // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2011. – Vol.142. - P.595–601.

111. Hirsh J.A., Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans; how breathing pattern modulates heart rate // Am. J. Circulation. - 1992. - Vol. 85. - P. 164-171.

112. Ho S.N. The role of NFAT5/TonEBP in establishing an optimal intracellular environment // Arch. Biochem. Biophys. - 2003. – Vol. 413. – P. 151–157.

113. Hu J., Xu X., Yang J. et al. Antihypertensive effect of taurine in rat // Adv. Exp. Med. Biol. – 2009. – Vol.643. – P.75-80.

114. Huxtable R., Bressler R. Taurine concentrations in congestive heart failure // Science. - 1974. – Vol.184. – P.1187-1188.

115. Huxtable R.J. Taurine and the heart // Cardiovasc. Res. – 1993. – Vol. 27. – P.1136–1137.

116. Huxtable R.J. Physiological actions of taurine // Physiol. Rev. - 1992. – Vol. 72. – P. 101-163.

117. Ito T., Fujio Y., Hirata M. et al. Expression of taurine transporter is regulated through the TonE (tonicity-responsive element)/TonEBP (TonEbinding protein) pathway and contributes to cytoprotection in HepG2 cells // Biochem. J. - 2004. – Vol. 382(Pt 1). – P.177–182.

118. Ito T., Azuma J. Taurine is a possible anti-atherosclerotic agent // Nippon Yakurigaku Zasshi. – 2004. – Vol. 123(5). - P.311–317.

119. Ito T., Kimura Y., Uozumi Y. et al. Taurine depletion caused by knocking out the taurine transporter gene leads to cardiomyopathy with cardiac atrophy // J. Mol. Cell Cardiol. – 2008. – Vol. 44. - P.927-937.

120. Ito T., Fujio Y., Schaffer S.W., Azuma J. Involvement of transcriptional factor TonEBP in the regulation of the taurine transporter in the cardiomyocyte // Adv. Exp. Med Biol. - 2009. – Vol. 643. – P. 523–532.

121. Ito T., Muraoka S., Takahashi K et al. Beneficial effect of taurine treatment against doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice // Adv. Expt. Med.

Biol. - 2009.- Vol. 643.- P.65-73.

122. Ito T., Oishi S., Takai M. et al. Cardiac and skeletal muscle abnormality in taurine transporter-knockout mice // J. Biomed Sci. - 2010. – Vol. 17 (Suppl 1). – P.20.

123. Ito T., Miyazaki N., Schaffer S., Azuma J. Potential Anti-aging Role of Taurine via Proper Protein Folding: A Study from Taurine Transporter Knockout Mouse // Adv Exp Med Biol. - 2015. – Vol.803. – P.481-487.

124. Johnman C., Oldroyd K., Mackay D. et al.: Percutaneous coronary intervention in the elderly: changes in case-mix and periprocedural outcomes in 31, 758 patients treated between 2000 and 2007 // Circ. Cardiovasc. Interv. – 2010. - Vol.3 (4). - P.341–345.

125. Jong C.J., Azuma J., Schaffer S.W. Role of mitochondrial permeability transition in taurine deficiency-induced apoptosis // Exp. Clin. Cardiol. – 2011. – Vol.16 (4). – P.125-128.

126. Kamath M.V., Fallen E.L. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function // Crit. Revs. Biomed. Engl. - 1993. - Vol. 21. - P.245-311.

127. Kempson S.A., Beck J.A., Lammers P.E. et al. embrane insertion of betaine/GABA transporter during hypertonic stress correlates with nuclear accumulation of TonEBP // Biochimica et Biophysica Acta. – 2005. – Vol. 1712. – P.71–80.

128. Kendler B.S. Supplemental conditionally essential nutrients in cardiovascular disease therapy // J. Cardiovasc. Nurs. - 2006. – Vol.21. – P. 9–16.

129. Kennergren C., Mantovani V., Lonnroth P. et al. Extracellular amino acids as markers of myocardial ischemia during cardioplegic heart arrest // Cardiology. - 1999. – Vol. 91. - P. 31–40.

130. Kilb W., Hanganu I. L., Okabe A. et al. Glycine receptors mediate excitation of subplate neurons in neonatal rat cerebral cortex // J. Neurophysiol. - 2008. - Vol. 100, № 2. - P. 698-707.

131. Kim S.J., Ramesh C., Gupta H. et al. Taurine-diabetes interaction:

from involvement to protection // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. - 2007. - Vol. 21. - P. 63-77.

132. Kohashi N, Katori R. Decrease of urinary taurine in essential hypertension // Jpn. Heart J. – 1983. – Vol. 24. – P.91-102

133. Kulthinee S., Wyss J.M., Roysommuti S. Taurine supplementation prevents the adverse effect of high sugar intake on arterial pressure control after cardiac ischemia/reperfusion in female rats // Adv. Exp. Med. Biol. – 2015. – Vol.803. – P.597-611.

134. Kuwahara M., Kawaguchi T., Ito K., Tsubone H. Effects of taurine on cardiovascular and autonomic nervous functions in cold exposed rats // Adv. Exp. Med. Biol. - 2009. – Vol. 643. – P.533-540.

135. Lewis M., Littlejohns B., Hua Lin et al. Cardiac taurine and principal amino acids in right and left ventricles of patients with either aortic valve stenosis or coronary artery disease: the importance of diabetes and gender // Springer Plus. - 2014. – Vol. 3. – P.523.

136. Li F., Obrosova I. G., Abatan O. et al. Taurine replacement attenuates hyperalgesia and abnormal calcium signaling in sensory neurons of STZ-D rats // AJP: Endocrinol. Metab. - 2005. - Vol. 288. - P.29-36.

137. Li X. L., An Y., Jin Q. H. et al. Changes of some amino acid concentrations in the medial vestibular nucleus of conscious rats following acute hypotension // Neurosci. Lett. - 2010. - Vol. 477. - P. 11-14.

138. Liao X.B., Zhou X.M., Li J.M. et al. Taurine transporter is expressed in vascular smooth muscle cells // Amino Acids. – 2007. – Vol. 33(4). – P.639–643.

139. Liu Y., Niu L., Zhang W. et al. Effects of taurine on contractions of the porcine coronary artery // Pharmacol. Rep. – 2009. – Vol.61 (4). – P.681-689.

140. Lotto A.A., Ascione R., Caputo M. et al. Myocardial protection with intermittent cold blood during aortic valve operation: antegrade versus retrograde delivery // Ann. Thorac. Surg. – 2003. - Vol.76. – P.1227–1233.

141. Loyher M.L., Mutin M., Woo S.K. et al. Transcription factor tonic-

responsive enhancer-binding protein (TonEBP) which transactivates osmoprotective genes is expressed and upregulated following acute systemic hypertonicity in neurons in brain // *Neuroscience*. - 2004. – Vol. 124. – P.89–104.

142. Lubec B., Ya-hua Z., Pertti S. et al. Distribution and disappearance of the radiolabeled carbon derived from L-arginine and taurine in the mouse // *Life Sci*. – 1997. - Vol. 60. – P.2373-2381.

143. MacCormack T.J., Callaghan N.I., Sykes A.V., Driedzic W.R. Taurine depresses cardiac contractility and enhances systemic heart glucose utilization in the cuttlefish, *Sepia officinalis* // *J. Comp. Physiol. B*. - 2016. – Vol.186 (2). – P.215-227.

144. Maia A.R., Batista T.M., Victorio J.A. et al. Taurine supplementation reduces blood pressure and prevents endothelial dysfunction and oxidative stress in post-weaning protein-restricted rats // *PLoS One*. – 2014. – Vol.29;9(8):e105851.

145. Matus P., Cubillos S., Lima L. Differential effect of taurine and serotonin on the outgrowth from explants or isolated cells of the retina // *Int. J. Dev. Neurosci*. - 2007. - Vol. 15. - P. 785-793.

146. McBroom J.J., Welty J.D. Effects of taurine on heart calcium in the cardiomyopathic hamster // *J. Mol. Cell Cardiol*. - 1977. – Vol.9. – P.853-858.

147. McCarty M.F. Complementary vascularprotective actions of magnesium and taurine: a rationale for magnesium taurate // *Medical Hypothesis*. - 1996. – Vol. 46. – P. 89-100.

148. Metelka R. Heart rate variability - current diagnosis of the cardiac autonomic neuropathy. A review. // *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. — 2014. — Vol. 158. — P. 327-338.

149. Militante J.D., Lombardini J.B., Schaffer S.W. The role of taurine in the pathogenesis of the cardiomyopathy of insulin-dependent diabetes mellitus // *Cardiovasc. Res*. - 2000. – Vol.46.- P.393-402.

150. Militante J.D., Lombardiniab J.B. Increased cardiac levels of taurine in cardiomyopathy: the paradoxical benefits of oral taurine treatment // *Nutr. Res*. - 2001. – Vol.21. – P.93-102.

151. Militante J.D., Lombardini J.B. Treatment of hypertension with oral taurine: experimental and clinical studies // *Amino Acids*. - 2002. – Vol. 23. – P.381- 393.
152. Militante J.D., Lombardini J.B. Dietary taurine supplementation: hypolipidemic and antiatherogenic effects // *Nutr. Res.* - 2004. – Vol.24. – P.787-801.
153. Modi P., Suleiman M.S., Reeves B.C. et al. Free amino acids in hearts of pediatric patients with congenital heart disease: the effects of cyanosis, age, and pathology // *Ann. Thorac. Surg.* - 2006. – Vol. 81. – P. 943–949.
154. 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 // *Diab. Vasc. Dis. Res.* - 2010. – Vol. 7. – P.300-310.
155. Nagai K., Fukuno S., Oda A., Konishi H. Protective effects of taurine on doxorubicin-induced acute hepatotoxicity through suppression of oxidative stress and apoptotic responses // *Anticancer Drugs*. – 2016. – Vol.27 (1). – P.17-23.
156. Nagy L., Morales R. E., Beinborn M. et al. Investigation of gastroprotective compounds at subcellular level in isolated gastric mucosal cells // *AJP: Gastrointest. Liver Physiol.* - 2009. - Vol. 270. - P. 1201-1208.
157. Nandhini A.T., Thirunavukkarasu V., Ravichandran M.K., Anuradha C.V. Effect of taurine on biomarkers of oxidative stress in tissues of fructose-fed insulin-resistant rats // *Singapore Med. J.* - 2011. – Vol.46(2). - P. 82–87.
158. Nevoia A. Modificarile continutului aminoacizilor liberi la șobolanii de diferita varsta la actiunea factorilor stresogeni de diversa natura // *Teza doct. in biologie*. – Chisinau, 2007.
159. Nishimura N., Umeda C., Oda H., Yokogoshi H. The effect of taurine on the cholesterol metabolism in rats fed dietssupplemented with cholestyramine or high amounts of bile acid // *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* – 2003. - Vol. 49. - P. 21-26.
160. Nishio H., Terashima S., Nakashima M. et al. Involvement of

prostaglandin E receptor EP3 subtype and prostacyclin IP receptor in decreased acid response in damaged stomach // J. Physiol. Pharmacol. - 2007. - Vol. 58 (3). - P. 407-421.

161. Ochoa-de la Paz L. D., Martinez-Davila I. A., Miledi R. et al. Modulation of human GAB- Arho 1 receptors by taurine // Neurosci. Res. - 2008. - Vol. 61 (3). - P. 302-308.

162. Ogawa M., Takahara A., Ishijima M., Tazaki S. Decrease of plasma sulfur amino acids in essential hypertension // Jpn. Circ. J. - 1985. - Vol. 49. - P.1217 -1224.

163. Orlova T.R., Elizarova E.P., Ryff I.M. et al. Use of taurine in the treatment of experimental congestive heart failure // Kardiologiya. - 1991. - Vol.31. - P.77-80.

164. Oudit G.Y., Trivieri M.G., Khaper N. et al. Taurine supplementation reduces oxidative stress and improves cardiovascular function in an iron-overload murine model // Circulation. - 2004. - Vol.109. - P.1877-1885.

165. Parikh M.C., Patel S.N., Shen Y., Lau-Cam C.A. Role of taurine on the actions of alcohol against systemic and cardiac biochemical changes in the diabetic rat // Adv. Exp. Med. Biol. - 2015. - Vol.803. - P.313-338.

166. Parildar H., Dogru-Abbasoglu S., Mehmetcik G. et al. Lipid peroxidation potential and antioxidants in the heart tissue of beta-alanine- or taurine-treated old rats // J. Nutr. Sci Vitaminol. - 2008. - Vol.54. - P.61-65.

167. Pennathur S., Heinecke J.W. Oxidative stress and endothelial dysfunction in vascular disease // Curr. Diab. Rep. - 2007. - Vol. 7. - P.257-264.

168. Peterson M.B., Mead R.J., Welty J.D. Free amino acids in congestive heart failure // J. Mol. Cell Cardiol. - 1973. - Vol.5. - P.139-147.

169. Petrov G., Regitz-Zagrosek V., Lehmkuhl E. et al. Regression of myocardial hypertrophy after aortic valve replacement: faster in women? // Circulation. - 2010. - Vol. 122. - P.23-28.

170. Rahman M.M., Park H.M., Kim S.J. et al. Taurine prevents hypertension and increases exercise capacity in rats with fructose-induced

hypertension // *Am. J. Hypertens.* - 2011. – Vol. 24. – P.574-581.

171. Rahmeier F.L., Zavalhia L.S., Tortorelli L.S. et al. The effect of taurine and enriched environment on behaviour, memory and hippocampus of diabetic rats // *Neurosci Lett.* - 2016. – Vol.630. – P.84-92.

172. Rakotoambinina B., Marks L., Badran A.M. et al. Taurine kinetics assessed using [1,2-<sup>13</sup>C<sub>2</sub>]taurine in healthy adult humans // *AJP: Endocrinol. Metab.* - 2004. - Vol. 287. - P. 255- P.262.

173. Ramila K.C., Jong C.J., Pastukh V. et al. Role of protein phosphorylation in excitation-contraction coupling in taurine deficient hearts // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2015. – Vol.308 (3). – P.232-239.

174. Rikimaru M., Ohsawa Y., Wolf A. et al. Taurine Ameliorates Impaired the Mitochondrial Function and Prevents Stroke-like Episodes in Patients with MELAS // *Intern. Med.* - 2012. – Vol.51 (24). – P.3351-3357.

175. Roysommuti S., Malila P., Lerdweeraphon W. et al. Perinatal taurine exposure alters renal potassium excretion mechanisms in adult conscious rats // *J. Biomed. Sci.* - 2010. – Vol.17, Suppl.1. – P.29.

176. Sahin M.A., Yucel O., Guler A. et al. Is there any cardioprotective role of Taurine during cold ischemic period following global myocardial ischemia? // *J. Cardiothorac. Surg.* - 2011. - Mar 18;6:31.

177. Sakmann B., Noma A., Trautwein W. Acetylcholine activation of single muscarinic K<sup>+</sup> channels in isolated pacemaker cells of the mammalian heart // *Nature.* - 1983. - Vol.303. - P. 250-253.

178. Schaffer S.W., Azuma J. Review: myocardial physiological effects of taurine and their significance // *Adv. Exp. Med. Biol.* - 1992. – Vol. 315. – P. 105–120.

179. Schaffer S.W., Azuma J., Mozaffari M. Role of antioxidant activity of taurine in diabetes // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* - 2009. – Vol. 87. – P.91-99.

180. Schaffer S.W., Shimada K., Jong C.J. et al. Effect of taurine and potential interactions with caffeine on cardiovascular function // *Amino Acids.* - 2014. – Vol.46 (5). – P.1147-1157.

181. Schaffer S.W., Jong C.J., Ito T., Azuma J. Effect of taurine on ischemia reperfusion injury // *Amino Acids*. – 2014. – Vol. 46. – P.21–30.
182. Schaffer S.W., Ramila K.C., Jong C.J. et al. Does taurine prolong lifespan by improving heart function? // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2015. – Vol.803. – P.555-570.
183. Schaffer S.W., Shimada-Takaura K., Jong C.J. et al. Impaired energy metabolism of the taurine-deficient heart // *Amino Acids*. – 2016. – Vol.48 (2). – P.549-558.
184. Schuller-Levis G.B., Park E. Taurine: new implications for an old amino acid // *FEMS Microbiol Lett.* - 2003. – Vol.226. – P.195-202.
185. Sener G., Ozer Sehirli A., Ipçi Y. et al. Taurine treatment protects against chronic nicotine-induced oxidative changes // *Fundam. Clin. Pharmacol.* - 2005. – Vol.19. – P.155-164.
186. Shimada K., Jong C.J., Takahashi K., Schaffer S.W. Role of ROS Production and Turnover in the Antioxidant Activity of Taurine // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2015. – Vol.803. – P.581-596.
187. Shiohira S., Komatsu M., Okazaki M. et al. Effect of Taurine on Hemodiafiltration in Patients With Chronic Heart Failure // *Ther. Apher. Dial.* – 2016. – Vol.20 (1). – P.20-26.
188. Sinakos E., Lindor K. D. Bile acid profiles in intrahepatic cholestasis of pregnancy: is this the solution to the enigma of intrahepatic cholestasis of pregnancy? // *Am. J. Gastroenterol.* - 2010. - Vol. 105 (3). - P.596-598.
189. Sinha M., Manna P., Sil P.C. Taurine protects the antioxidant defense system in the erythrocytes of cadmium treated mice // *BMB Reports.* - 2008. – Vol.41 (9). – P.657-663.
190. Soukoulis V., DiHu J.B., Sole M. et al. Micronutrient deficiencies an unmet need in heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2009. – Vol.54. – P.1660-1673.
191. Stevens M. J., Hosaka Y., Masterson J. A. et al. Downregulation of the human taurine transporter by glucose in cultured retinal pigment epithelial cells

// AJP: Endocrinol. Metab. - 2009. - Vol. 277. - P.760-771.

192. Suarez L.M., Munoz M.D., Gonzalez J.C. et al. The taurine transporter substrate guanidinoethyl sulfonate mimics the action of taurine on long-term synaptic potentiation // Amino Acids. - 2016. - Jul 15. [Epub ahead of print]

193. Suarez L.M., Munoz MD, Martin Del Rio R., Solis J.M. Taurine content in different brain structures during ageing: effect on hippocampal synaptic plasticity // Amino Acids. - 2016. – Vol.48 (5). – P.1199-1208.

194. Suleiman M.S., Fernando H.C., Dihmis W.C. et al. A loss of taurine and other amino acids from ventricles of patients undergoing bypass surgery // Br. Heart J. – 1993. - Vol.69. – P.241–245.

195. Suleiman M.S., Zacharowski K., Angelini G.D. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics // Br. J. Pharmacol. – 2008. - Vol.153. – P.21–33.

196. Suleiman M.S., Hancock M., Shukla R. et al. Cardioplegic strategies to protect the hypertrophic heart during cardiac surgery // Perfusion. – 2011. - Vol.26 (Suppl.1). – P.48–56.

197. Takashi I., Stephen W. Schaffer and Junichi Azuma. The potential usefulness of taurine on diabetes mellitus and its complications // Amino Acids. - 2012. - Vol. 42 (5). - P.1529–1539.

198. Takatani T., Takahashi K., Uozumi Y. et al. Taurine prevents the ischemia-induced apoptosis in cultured neonatal rat cardiomyocytes through Akt/caspase-9 pathway // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2004. - Vol.316. - P.484–489.

199. Takihara K., Azuma J., Awata N. et al. Beneficial effect of taurine in rabbits with chronic congestive heart failure // Am. Heart J. - 1986. – Vol.112. – P.1278-1284.

200. Tappaz M.L. Taurine biosynthetic enzymes and taurine transporter: molecular identification and regulations // Neurochem. Res. - 2004. - Vol. 29. – P.83-96.

201. Tappia P.S., Thliveris J., Xu Y.J. et al. Effects of amino acid supplementation on myocardial cell damage and cardiac function in diabetes // *Exp. Clin. Cardiol.* – 2011. – Vol.16. – P.17–22.
202. Tappia P.S., Xu Y.J., Rodriguez-Leyva D. et al. Cardioprotective effects of cysteine alone or in combination with taurine in diabetes // *Physiol. Res.* – 2013. – Vol. 62. – P.171–178.
203. Terrill J.R., Duong M.N., Turner R. et al. Levels of inflammation and oxidative stress, and a role for taurine in dystropathology of the Golden Retriever Muscular Dystrophy dog model for Duchenne Muscular Dystrophy // *Redox Biol.* - 2016. – Vol.30 (9). - P.276-286.
204. Tong E.H., Guo J.J., Huang A.L. et al. Regulation of nucleocytoplasmic trafficking of transcription factor OREBP/TonEBP/NFAT5 // *J. Biol. Chem.* - 2006. – Vol.281. – P.23870–23879.
205. Trautwein W., Kameyama M. Intracellular control of calcium and potassium currents in cardiac cells // *Jpn. Heart J.* - 1986. - Vol.27. - P. 31-50.
206. Ulrich-Merzenich G., Zeitler H., Vetter H., Bhonde R.R. Protective effects of taurine on endothelial cells impaired by high glucose and oxidized low density lipoproteins // *Eur. J. Nutr.* – 2007. – Vol. 46 (8). – P. 431–438.
207. Van de Werf F., Crea F. The year in cardiology 2014: acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.*- 2015. – Vol. 36. – P. 342–346.
208. Venturini A., Ascione R., Lin H. et al. The importance of myocardial amino acids during ischemia and reperfusion in dilated left ventricle of patients with degenerative mitral valve disease // *Mol. Cell Biochem.* – 2009. – Vol.330 (1–2). –P. 63–70.
209. Voors A.A., Ruschitzka F. The year in cardiology: heart failure 2014 // *Eur. Heart J.* - 2015. – Vol.36. – P. 421–424.
210. Wan F. S., Li G. H., Zhang J. et al. Protective effects of taurine on myocardial mitochondria and their enzyme activities in rats with severe burn // *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* - 2008. - Vol. 24. - P. 171-174.
211. Wang G.G., Li W., Lu X.H. et al. Taurine attenuates oxidative stress

and alleviates cardiac failure in type I diabetic rats // *Croat. Med. J.* – 2013. – Vol.54 (2). – P.171-179.

212. Wang Q., Fan W., Cai Y. et al. Protective effects of taurine in traumatic brain injury via mitochondria and cerebral blood flow // *Amino Acids.* – 2016. – Vol.48 (9). - P.2169-2177.

213. Wójcik O.P., Koenig K.L., Zeleniuch-Jacquotte A. et al. The potential protective effects of taurine on coronary heart disease // *Atherosclerosis.* - 2010. - Vol. 208.- P.19-25.

214. Woo S.K., Lee S.D., Kwon H.M. TonEBP transcriptional activator in the cellular response to increased osmolality // *Pflugers Archiv. Eur. J. Physiol.* - 2002. – Vol. 444. – P. 579–585.

215. Wu H., JIN Y., Wei J., et al. Mode of action of taurine as a neuroprotector // *Brain Res.* - 2005. - Vol. 1038. - P.123–131.

216. Wu J., Kohno T., Georgiev S. et al. Taurine activates glycine and [gamma]-aminobutyric and A receptors in rat substantia gelatinosa neurons // *Neuroreport.*- 2008.- Vol.19, № 3.- P 333-337.

217. Xiao B., Liu H., Gu Z. et al. Taurine Protected Against the Impairments of Neural Stem Cell Differentiated Neurons Induced by Oxygen-Glucose Deprivation // *Neurochem. Res.* - 2015. – Vol.40 (11). – P.2348-2356.

218. Xu Y. J., Arneja A. S., Tappia P S., Dhalla N. S. The potential health benefits of taurine in cardiovascular disease // *Exp. Clin. Cardiol.* - 2008. - Vol. 13 (2). - P.57-65.

219. Yamashita A., Singh S., Kawate T. et al. Crystal structure of a bacterial homologue of Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>-dependent neurotransmitter transporters // *Nature.* - 2005. – Vol. 437. – P. 215–223.

220. Yamori Y., Taguchi T., Hamada A. et al. Taurine in health and diseases: consistent evidence from experimental and epidemiological studies // *J. Biomed. Sci.* - 2010. – Vol.17, Suppl.1. – P.6.

221. Yanagita T., Han S.Y., Hu Y. et al. Taurine reduces the secretion of apolipoprotein B100 and lipids in HepG2 cells // *Lipids in Health and Disease.* -

2008. – Vol.7. – P.38.

222. Yang Y.J., Han Y.Y., Chen K. et al. TonEBP modulates the protective effect of taurine in ischemia-induced cytotoxicity in cardiomyocytes // *Cell Death Dis.* – 2015. - Dec 17;6:e2025.

223. Yang Y., Yang L., Zhang Y. et al. Taurine detected using high-resolution magic angle spinning (1)H nuclear magnetic resonance: a potential indicator of early myocardial infarction // *Exp. Ther. Med.* - 2013. – Vol. 5. – P. 683–688.

224. Yang Y., Zhang Y., Liu X. et al. Exogenous taurine attenuates mitochondrial oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in rat cardiomyocytes // *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai).* - 2013. – Vol.45 (5). – P.359-367.

225. Yoshioka M., Takasugi Y., Koga Y. Central hypotensive effect involving neurotransmitters of long-term administration of taurine to stroke-prone spontaneously hypertensive rat // *Masui.* – 2007. –Vol. 56(2). – P.139–147.

226. Zhang Y., Yang L., Yang Y. et al. Low-dose taurine upregulates taurine transporter expression in acute myocardial ischemia // *Int. J. Mol. Med.* - 2013. – Vol. 31. – P. 817–824.

227. Zhao L., Lou J., Wu H. et al. Effects of Taurine-Magnesium Coordination Compound on Ionic Channels in Rat Ventricular Myocytes of Arrhythmia Induced by Ouabain // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2012. - Feb 5. (85).