

Обоснование для применения Дибикора в гастроэнтерологии, а именно при заболевании печени

Елизарова Е.П., к.б.н.

Биохимически таурин тесно связан с функцией печени и желчными кислотами. В печени желчные кислоты перед выделением в протоки конъюгируют с аминокислотами глицином и таурином в соотношении 3:1. После конъюгации повышается растворимость желчных кислот, которые необходимы для всасывания жиров и жирорастворимых витаминов. При нарушении этих функций может развиваться куриная слепота (недостаток вит. А), остеомалация (недостаток витамина Д), нарушения свертывания крови (недостаток вит. К) и стеаторрея.

Известно, что запас желчных кислот в организме, если речь идёт о норме, постоянный и равен приблизительно 3 г. Заболевания, связанные с дисфункцией печени могут вносить свои коррективы в общий пул желчных кислот. Это может быть обусловлено нарушением синтеза в печени и/или ресорбции в кишечнике¹.

Существенный вклад в изменении общего пула вносит микрофлора кишечника, которая также участвует в деградации холевых кислот. Кроме того, при некоторых заболеваниях меняется отношение кислот, связанных с глицином к кислотам, находящихся в соединении таурином.

При преимущественном потреблении глицина или таурина с пищей происходит изменение образования в сторону гликохолевой (G) или таурохолевой (T) кислоты. Так, например, если человеку добавлять таурин, соотношение G/T уменьшается. Надо отметить, что свойства кислот не совсем идентичны. В таблице 1 приведены данные об изменении объёма, скорости и состава желчных кислот после добавления в пищу 0,05 г/кг таурина или глицина. При всех равных условиях в печени человека синтез идёт с предпочтением таурохолевых кислот.

Секреция желчи и желчных кислот (ЖК) в желчи до- и после потребления глицина и таурина человеком.

Таблица 1

	Уровень ЖК, mg/сс	Скорость экскреции, cc/час	Объём экскреции ЖК, mg/час	Объём ЖК, конъюгир с таур.	Объём ЖК, конъюгир с глицин.	G/T
Перед введением	11,0	4,2	45,9	11,7	34,2	2,92
Введение таурина						
1 час	23,2	9,0	208,8	64,1	144,2	2,25
6 час	22,5	10,7	240,5	108,4	132,4	1,22
24 час	16,3	10,2	165,8	66,9	98,9	1,48
26 час	23,8	13,0	308,8	107,3	201,2	1,88
48 час	18,2	4,2	76,4	21,9	54,6	2,49
После введения глицина						
3 час	9,3	4,8	44,6	10,4	34,2	3,29
24 час	16,3	3,7	60,1	12	48,1	4,01

Из таблицы видно, что при потреблении таурина значительно увеличивается скорость экскреции желчных кислот и их объём. Глицин не обладает таким эффектом².

Эффекты таурина в клинике и в эксперименте

Стеатоз, холестаз

У больных взрослых и детей, находящихся на парентеральном питании развиваются осложнения: стеатоз, холестаз и застойные процессы с образованием камней. Специалисты в этой области считают, что в этой ситуации следует принимать соответствующие меры:

- исключить препараты, обладающие гепатотоксическими свойствами,
- приостановить лечение травами,
- сократить калорийность пищи, в том числе и жирных эмульсий и добавить в терапию таурин.

Клинические данные показывают, что параллельно изменению диеты благоприятное действие оказывает введение в терапию таурина³.

Дополнительное введение таурина на фоне экспериментального холестаза оказало нормализующее действие на уровни исследуемых соединений в печени и плазме крови животных. Из результатов, отражающих закономерности формирования пула свободных аминокислот в гепатоцитах контрольных и опытных животных, очевидно, что метаболическая активность изолированных из "холестазной" печени гепатоцитов в отношении синтеза аминокислот *de novo* снижена²⁴.

Стеатогепатит

Цель следующего исследования состояла в изучении защитного эффекта таурина на модели экспериментального неалкогольного стеатогепатита (NASH). Тридцать шесть SD крысы были беспорядочно разделены на три группы, 12 в каждой группе: нормальная группа содержалась на стандартной крысиной диете; опытная группа и группа, которой добавляли таурин питались, высоко-жирной диетой в течение 12 недель. Таурин вводили крысам подкожно в течение 8 недель. Гистологические типичные изменения печени наблюдались в опытной группе. Таурин существенно уменьшал вес печени, активность трансаминазы в сыворотке, уровень триглицеридов и глюкозы, окислительный стресс, количество экспрессируемой mRNA TNF- α , TGF- β (1) и проколлагена 1, увеличилась значительно экспрессия адипонектина по сравнению с опытной группой. В заключение можно сказать, что таурин ингибирует окисление липидов, улучшая их метаболизм, а также метаболизм глюкозы, благоприятно воздействуя на течение экспериментального стеатогепатита⁴.

Эффекты таурина вмешиваться, а именно улучшать, липидный обмен животных известен давно.

Гипохолестеринемическое действие, влияние на образование камней в желчном пузыре

Гипохолестеринемическое действие таурина исследовали у мышей, получавших диету обогащённую холестерином, содержащую 1 % холестерин и 0.25 % раствор натрия холата. Мыши самцы C57BL/6 были разделены на 3 группы: группа контроля (КГ), группа, получавшая 1 % таурин (КГ + Т) группу, дефицитную по таурину (КГТ-) которую

кормили 0.5 % гуанидиноэтил сульфонатом (ГЭС) вместо воды. После того, как они питались соответствующей диетой или питьевой водой в течение 4 недель, уровень таурина в печени был уменьшен на 80 % в (КГТ-) группе по сравнению с этим в КГ группе, хотя не было никакого различия в количестве таурина в сыворотке между этими двумя группами. **Образование холестерина в желчном пузыре увеличилось с 71 % до 100 % при дефиците таурина, и уменьшилось до 0 % при добавлении в рацион таурина.** По сравнению с КГ группой, в сыворотке и в печени уровень холестерина значительно уменьшился, и выведение фекальной желчной кислоты особенно повысилось в (КГТ +) группе, и имело тенденцию понижаться в (КГТ-) группе. Не было никаких различий в LDL уровне рецептора среди этих трех групп. В последующем эксперименте, определяли уровень выведения триглицеридов (TG) и было найдено значительное уменьшение при обработке таурином. В заключение можно сказать, что таурин регулирует уровень рецептора LDL, и уменьшает холестерин главным образом из-за его супрессирующего эффекта на секрецию TG из печени⁵.

Таурин понижает уровень холестерина и триглицеридов независимо от статуса животного по холестерину⁶.

Гипербилирубинемия после химиотерапии

Для постоперационной адьювантной химиотерапии колоректального рака в стадии II - III использовали тегафур-урацил (UFT). Было прооперировано 69 человек (с коэффициентом выздоровления A). У 8 пациентов развилась гипербилирубинемия. Пациентам, у которых развивалась откровенная желтуха или дерматологические нарушения, или испытывали повторение более ранних астматических признаков, прекращали вводить UFT. У 4 - развивалась подклиническая желтуха с уровнем билирубина 1.6 к 2.2 mg/dl. UFT-терапия была объединена с таурином. Комбинация успешно устранила гипербилирубинемия. Все четверо пациентов остались живы. Таурин повысил способность к экскреции желчи, увеличил кровоток печени, и улучшил активность гепатоцитов⁷.

Детоксикация печёночных ядов

Попадание в организм животного таких веществ, как четыреххлористый углерод, белый фосфор приводит к дегенерации гепатоцитов и других клеток печени. Эти вещества вызывают активацию липогенеза, повышенную пролиферацию, а в строме клеточную инфильтрацию.

Таурин (0,5 г/кг), как при остром, так и при хроническом отравлении, устранял эффекты ядов и восстанавливал нормальный обмен веществ и физиологическую функцию печени⁸.

Оральное введение таурина также предотвращает фиброз печени и гепатоцеллюлярный некроз, вызванный четыреххлористым углеродом и этанолом^{9,10,11}.

Дибикор как лечебное средство при диффузных заболеваниях печени

(ПАТЕНТ №2024256)

Препарат назначали пациентам с диффузными поражениями печени по 0,5 г 2 раза в день. Меньшая доза препарата не вызвала клинического эффекта. Продолжительность лечения составляла 3 недели. В следующих таблицах приведены примеры действия Дибикор. Данные были получены сотрудниками Волгоградской медицинской академии МЗ РФ.

Пример 1. Больной 48 лет. Диагноз: хронический персистирующий гепатит. Сахарный диабет 2 типа. Ранее проводимая терапия витаминами, гепатопротекторами (эссенциале, карсил) и гормонами (преднизолон) неэффективна. Изменения показателей гемодинамики и функции печени представлены в табл.11.

ТАБЛ.11

ВЛИЯНИЕ ДИБИКОРА НА КРОВОТОК И ФЕРМЕНТЫ ПЕЧЕНИ БОЛЬНОГО С ХРОНИЧЕСКИМ ПЕРСИСТИРУЮЩИМ ГЕПАТИТОМ

ПОКАЗАТЕЛЬ	ИСХОДНО	ПОСЛЕ 8-ДНЕВНОГО КУРСА ДИБИКОРОМ В ДОЗЕ 1 г/СУТ	
		АБС	%
Кровоток печени мл/мин/100 л	212,2	359,6	+69,4
Уроканиназа, ед	0,105	0,105	0
Гистадаза, ед	0,3	0,2	-34,4
L-сериндегидрогеназа, ед	141	108	-24
L-треониндегидрогеназа, ед	90	60	-50

Из представленных данных можно увидеть, что кровоток печени увеличился почти на 70% на фоне значительного уменьшения активности ферментов, за исключением уроканиназы.

Пример № 2 (Табл. 12) Больная 18 лет. Диагноз: хронический активный гепатит. Страдает ХПГ около 8 лет. Настоящее обострение около 3-х месяцев. Предшествующая гормональная терапия (преднизолон 40 мг/сут) к клинко-лабораторному улучшению не привела: сохранялась высокая активность ферментов и снижение печёночного кровотока. После курса терапии Дибикором длительностью 21 день в дозе 1 г в сутки отмечалось значительное клиническое улучшение.

ТАБЛ. 12

ВЛИЯНИЕ ДИБИКОРА НА КРОВОТОК И ФЕРМЕНТЫ ПЕЧЕНИ БОЛЬНОЙ С ХРОНИЧЕСКИМ АКТИВНЫМ ГЕПАТИТОМ

ПОКАЗАТЕЛЬ	ИСХОДНО	ПОСЛЕ 21-ДНЕВНОГО КУРСА ДИБИКОРОМ В ДОЗЕ 1 г/СУТ	
		Абсолютное значение	%
Кровоток печени, мл/мин/100 л	297	608	204,5
Уроканиназа, ед	0,4	0,105	-74,8
Гистадаза, ед	0,55	0,18	-67,3
L-сериндегидрогеназа, ед	114	30	-74,7
L-треониндегидрогеназа, ед	60	54	10

Последний пример показывает, что у пациентки с ХПГ Дибикор увеличил кровоток более чем на 200%. Но в данном случае снизилась также активность всех изучаемых ферментов, в том числе и уроканиназы.

Современные данные подтверждают полученные ранее, ещё в 60 годах прошлого века, результаты о гепатопротекторном действии таурина. Положительный эффект таурина наблюдался при лечении больных, страдающих острыми или хроническими заболеваниями печени. Препарат назначался в количестве 300-500 мг/ день на протяжении двух месяцев. Уровень холестерина у больных с заболеваниями печени снизился за этот период на 24%^{12,13}. В этих опытах таурин применялся в сочетании с линоленовой кислотой, с нуклеотидами и витаминами. Но экспериментальные данные говорят в пользу того, что всё-таки основным действующим началом в данном случае был таурин. Таурин не влияет на содержание холестерина у здоровых людей¹⁴.

Одним из возможных эффектов таурина при заболеваниях печени может быть его способность связываться с **литохолоевой кислотой**, которая образуется из первичных кислот в результате деятельности кишечных бактерий. Введённая в организм, эта кислота может вызвать изменения в печени крысы, подобные тем, которые наблюдаются при циррозе у человека¹⁵. На абортивных зародышах человека от 17 до 23 недель было показано, что именно таурин, а не глицин связан с литохолоевыми кислотами. И авторы считают, что таурин имеет значительное влияние на обмен желчных кислот²³.

Как российскими, так и зарубежными исследователями доказано, что таурин проявляет гепатопротекторные свойства: активирует метаболические процессы в печени, повышает ее устойчивость к патогенным воздействиям, активирует восстановление ее функций при различных повреждениях²⁶⁻²⁹.

Заключение

В заключении можно сказать, что в эксперименте и в клинике показаны лечебные эффекты таурина, которые выражаются в улучшении физиологической активности гепатоцитов и соответственно функции печени при стеатогепатите, стеатозе, холестазае. Применение таурина способствует уменьшению вероятности образования камней в желчном пузыре. Таурин также показал защитные свойства после применения цитостатиков химиотерапии и после отравления ядами, поражающих печень.

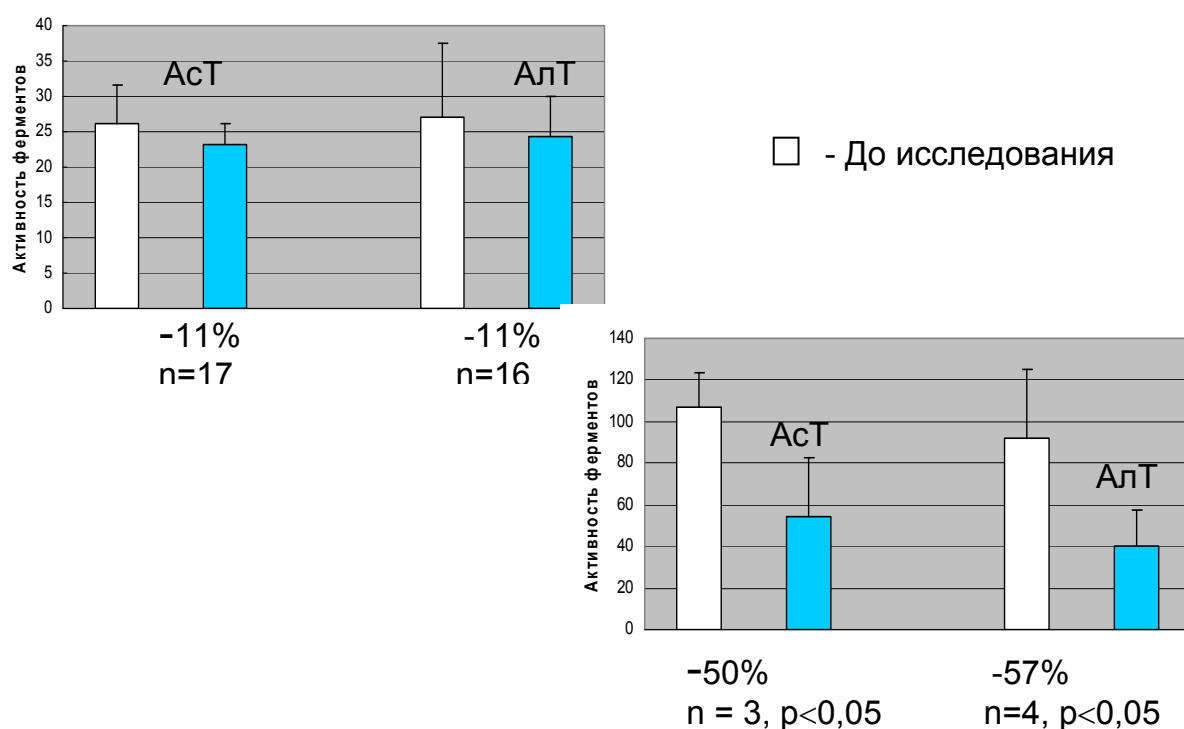
Применение при дистрофических поражениях печени лекарственной формы таурина в виде таблеток препарата Дибикор (0,5г два раза в день (1г. в сутки)) продемонстрировало лечебный эффект в виде уменьшения гиперактивности ферментов и увеличения кровотока печени.

Гепатопротективные эффекты Дибикора, обнаруженные при лечении больных с СД

Большой опыт многоцентровых исследований препарата Дибикор в Российской Федерации показывают, что при сахарном диабете Дибикор улучшает липидный обмен и достоверно уменьшает общий холестерин (Х) крови, Х-ЛПНП и уровень триглицеридов, увеличивая Х-ЛПВП^{16, 17}. В этих же публикациях приводятся данные о коррекции Дибикором обмена сахаров (понижение тощаковой и постпрандиальной гликемии, уменьшение гликированного гемоглобина).

При лечении больных с СД было обнаружено, что Дибикор достоверно понижает активность ферментов АСТ/АЛТ в крови при увеличенных значениях этих показателей и не влияет при уровнях активности, соответствующих нормальным значениям. Данные были получены в Эндокрин. отд. Гор. клин. б-ца №40, Екатеринбург.

Рис.1 Влияние Дибикора на показатели активности ферментов крови АСТ/АЛТ при лечении больных с СД.



В механизме действия дибикора задействовано свойство таурина влиять на клеточную мембрану. Таурин – это природный мембранный протектор. Этим же свойством можно объяснить эффект Дибикора при хроническом панкреатите.

Влияние на поджелудочную железу

Панкреатит может быть "первичным", например, при нарушении питания, или к нему могут приводить болезни печени и желчевыводящей системы.

Табл 5. Динамика биохимических и клинических показателей крови до и после включения в комплекс лечебных мероприятий Дибикора (n=20, M±m)

Показатели	До назначения препарата	Через месяц	Через 2 месяца	Норма
Глюкоза крови натощак, моль/л	13,7±1,9	8,7±1,1*	6,2±0,8*	3,3-5,5
Триглицериды, моль/л	2,5±0,3	2,1±0,2	1,6±0,2*	До 1,7
Холестерин, моль/л	7,1±0,9	6,2±0,3	4,1±0,5*	3,9-5,2
Амилаза крови, г/л час	35,3±3,9	30,8±6,2	26,9±1,2*	До 36
Амилаза мочи, г/л час	220,5±30,3	150,7±20,0	52,4±6,7**	До 180

p<0,05 (по критерию Стьюдента) по сравнению с первой колонкой* и со второй**

По результатам исследования, проведённого в 2006 году в консультативно-диагностическом отделении РЦФХГ, можно видеть, что дибикор достоверно уменьшил активность амилазы крови и мочи – фермента, представляющего собой один из основных показателей воспаления поджелудочной железы.

Заключение

Применение Дибикора в клинической практике подтверждает гепатопротекторные свойства препарата.

Механизм

Используя технику «cDNA microarray» и подтверждение в реальном времени обратной транскрипционно-полимеразной реакции (RT-PCR) на гепатоцитах человека линии (HepG2) показано, что добавление в культуру клеток таурина из 349 задействованных генов – 44 являлись, вовлечённых в трансдукцию сигналов.

Это были гены митоген-активизированной протеин киназы (МАРК), киназы 7, p21-активизированной киназы 4, МАРК киназы и т.д.¹⁸.

К фиброзу печени приводит хроническое поражение, сопровождаемое увеличенным производством экстрацеллюлярных матричных компонентов. Основным источником этого процесса – звёздчатые клетки печени (HSCs). Сверх-активность HSCs раскручивает пролиферацию и приводит к подавлению апоптоза. В работе Chen YX с соавт. обнаружено, что таурин влиял на пролиферацию HSCs, но не действовал на апоптоз. Эффект таурина был опосредован через увеличение синтеза cAMP и подавление генной экспрессии c-jun и c-fos ($P < 0.01$)¹⁹.

Замечено, что таурин может уменьшать окислительный стресс, вызванный различными препаратами или физическими процессами. Но сам таурин не является в классическом понимании антиоксидантом подобно, например, витамину Е. Взаимодействие таурина с биомембраной помогает защищать клетки при окислительном взрыве²⁰.

Старение связано с увеличенным клеточным уровнем пероксидов жиров и реактивной разновидности кислорода (ROS). Полезные эффекты таурина как антиоксиданта в биологических системах были приписаны его способности стабилизировать биомембраны, убирать ROS, и уменьшать перекисное окисление ненасыщенных липидов мембраны.

Цель следующей работы состояла в том, чтобы исследовать эффекты таурина на уровень малонового диальдегида (MDA), глутатиона (GSH), глутатионпероксидазы (GPx), тиоредоксин пероксидазы (TR), и эндотелиальной NO синтазы (eNOC) в печени молодой и крысы средних лет.

Иммуноцитохимические исследования не показали, какие то ни было изменения в активности eNOS после введения таурина молодым крысам. Однако, в крысах средних лет, таурин понижал активность eNOS к тому же самому уровню, найденному в молодых крысах. Эти результаты предложили, что экзогенный таурин мог бы играть роль в старении посредством эффектов, уменьшающих свободные радикальные уровни и параллельным увеличением антиоксидантных процессов²¹.

Влияние на кальций и зависимость эффектов таурина от ионов кальция

Цель следующего исследования состояла в определении цитопротективной роли таурина при кальциевом и кислородном парадоксе на изолированных гепатоцитах крысы, и оценка этого эффекта во время оксигенации и гипоксии.

Феномен кальциевого и кислородного парадокса состоит в том, что при содержании какого либо органа в среде, не содержащей ионы кальция или кислорода и последующей реперфузией или перенесение органа или культуры клеток в среду, содержащей ионы кальция в физиологических концентрациях, клетки или орган не восстанавливаются полностью. При этом повреждаются мембраны и многие внутриклеточные процессы. С

этим феноменом сталкиваются, например, хирурги, оперирующие сердце, сокращение которого необходимо остановить, а сделать это можно средой без кальция.

При кальциевом и кислородном парадоксе, которые были получены на изолированных гепатоцитах крысы, происходит формирование суперокисного радикала, ускоряемого в гипербарических условиях и ионами кальция. Лекарства, типа блокаторов супероксид дисмутазы и кальциевого антагониста (верапамила), предотвращали эти процессы. Таурин уменьшал вызванное кислородом перекисное окисление липидов гепатоцитов и предотвращал вызванную гипоксией смерть гепатоцитов **в содержащей кальций среде, но не в среде без кальция**. Таурин также защищал гепатоциты от повреждений, связанных с кальциевым и кислородным парадоксами, ингибируя внезапный кальциевый поток в гепатоциты²².

Влияние на глутатион и ферменты

Дополнительное введение таурина *in vivo* увеличивает концентрации восстановленного глутатиона, КоА, 2-оксоглутарата, соотношение НАД/НАДН, активирует митохондриальные декарбоксилазы и трансаминазы, снижает концентрацию глутаминовой кислоты, ацетил-КоА/КоА в печени. Всё перечисленное доказывает, что повышение концентрации таурина активирует гликолиз и процессы утилизации углеродных скелетов аминокислот в цикле трикарбоновых кислот в печени²⁵.

Заключение

В заключение этого раздела можно сказать, что механизм протективного действия таурина при различных заболеваниях или поражениях ядами печени состоит в его способности защищать клеточную мембрану. При этом он уменьшает окислительный стресс, вызванный нарушением метаболических процессов, и вмешивается в сигналинг воспалительных цитокинов и белков.

Другие гепатопротекторы и Дибикор

На настоящий момент среди препаратов-гепатопротекторов можно выделить несколько групп:

1. Препараты, которые содержат в своём составе эссенциальные фосфолипиды, особая роль в этих препаратах принадлежит **фосфатидиэтанохолину**. Именно благодаря этому фосфолипиду препараты обладают свойством защищать гепатоциты. (**эссенциале, эссливер форте, фосфоглив**).
2. Препараты, относящиеся к сульфоаминокислотам (**метионин, адеметионин (Гептрал)**).
3. Препараты, имеющие в своём составе вытяжки из растительного сырья, часто с неустановленным механизмом действия (**Карсил, Лив.52**).

Препарат **Дибикор** относится ко второй группе гепатопротекторов, т.е., к сульфоаминокислотам. Действующее начало препарат является конечным продуктом обмена сульфокислот. По механизму действия Дибикор можно отнести к первой группе препаратов. Он не содержит в своём составе фосфатидилэтанохолин, но он может при нарушении основных фосфолипидов мембраны (фосфатидилэтаноамина - ФЭ и фосфатидилэтанохолина - ФХ) способствовать образованию ФХ из ФЭ. Таурин входит в состав желчных кислот, роль его в функциональной активности печени также трудно переоценить, что давно уже известно. Кроме того, Дибикор обладает антиоксидантными свойствами. Окислительный взрыв является причиной поражения многих тканей и органов, в том числе и гепатоцитов при целом ряде воздействий.

Литература

- 1) T. Hisatsugu. Fukuoka Medical Journal 53, 695 (1962)
- 2) E.R.L. O'Maille, Richards TG, Short AH. Acute taurine depletion and maximal rates of hepatic conjugation and secretion of cholic acid in the dog. J.Physiol. 180. 67-79. (1965)
- 3) Kumpf VJ. Parenteral nutrition-associated liver disease in adult and pediatric patients. Nutr Clin Pract. 2006 Jun;21(3):279-90.
- 4) Chen SW, Chen YX, Shi J, Lin Y, Xie WF. The restorative effect of taurine on experimental nonalcoholic steatohepatitis. Dig Dis Sci. 2006 Dec;51(12):2225-34.
- 5) Chen W, Matuda K, Nishimura N, Yokogoshi H. The effect of taurine on cholesterol degradation in mice fed a high-cholesterol diet. Life Sci. 2004 Feb 27;74(15):1889-98.
- 6) Park T, Lee K. Dietary taurine supplementation reduces plasma and liver cholesterol and triglyceride levels in rats fed a high-cholesterol or a cholesterol-free diet. Adv Exp Med Biol. 1998;442:319-25.
- 7) Miyata K, Ikawa O, Izumi H, Shimomura K, Matsumura H, Kakihara N, Katoh Y, Ohgaki M, Iizuka R, Fujii K, Shimotsuma M, Tkenaka A. Efficacy of the combined use of taurine for hyperbilirubinemia caused by UFT therapy after surgery for colonic cancer. Gan To Kagaku Ryoho. 2006 May;33(5):671-3.
- 8) Matsuoka T. Nagasaki Medical Journal 35 (2), 352 (1960)
- 9) Miyazaki T, Karube M, Matsuzaki Y, Ikegami T, Doy M, Tanaka N, Bouscarel B. Taurine inhibits oxidative damage and prevents fibrosis in carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis. J Hepatol. 2005 Jul;43(1):117-25. Epub 2005 Apr 11.
- 10) Erman F, Balkan J, Cevikbas U, Kocak-Toker N, Uysal M. Betaine or taurine administration prevents fibrosis and lipid peroxidation induced by rat liver by ethanol plus carbon tetrachloride intoxication. Amino Acids. 2004 Oct;27(2):199-205. Epub 2004 Aug 26.
- 11) Dincer S, Ozenirler S, Oz E, Akyol G, Ozogul C. The protective effect of taurine pretreatment on carbon tetrachloride-induced hepatic damage--a light and electron microscopic study. Amino Acids. 2002 Jun;22(4):417-26.
- 12) Piazza V. Therapeutic activity of a combined taurine-nucleotide-vitamin product in some states of hepatic disease. Omnia Med Ther. 1966 Apr-Sep;4(2):521-8.
- 13) Piazza V. Influence of taurine-nucleotide-vitamin compound on experimental hypercholesteremia and on some forms of human arteriosclerosis Omnia Med Ther. 1966 Apr-Sep;4(2):513-20.
- 14) Truswell AS, McVeigh S, Mitchell WD, Bronte-Stewart B. Effect in man of feeding taurine on bile acid conjugation and serum cholesterol levels. J Atheroscler Res. 1965 Sep-Oct; 5(5):526-9.
- 15) Carey JB Jr, Wilson ID, Zaki FG, Hanson RF. The metabolism of bile acids with special reference to liver injury. Medicine (Baltimore). 1966 Nov;45(6):461-70.
- 16) Шестакова М.В., Чугунова Л.А, Шамхалова М.Ш. Опыт применения Дибикора при сахарном диабете 2 типа. Сахарный Диабет, 2007, 1.
- 17) Аметов А.С., Кочергина И.И., Е.П. Елизарова. Опыт применения дибикора при сахарном диабете 2 типа. Проблемы эндокринологии №6 2007 (в печати).
- 18) Park SH, Lee H, Park KK, Kim HW, Park T. Taurine-responsive genes related to signal transduction as identified by cDNA microarray analyses of HepG2 cells. J Med Food. 2006 Spring;9(1):33-41.

- 19) Chen YX, Zhang XR, Xie WF, Li S. Effects of taurine on proliferation and apoptosis of hepatic stellate cells in vitro. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2004 Feb;3(1):106-9.
- 20) Nakamura T, Ogasawara M, Koyama I, Nemoto M, Yoshida T. The protective effect of taurine on the biomembrane against damage produced by oxygen radicals. *Biol Pharm Bull.* 1993 Oct;16(10):970-2.
- 21) Yildirim Z, Kilic N, Ozer C, Babul A, Take G, Erdogan D. Effects of taurine in cellular responses to oxidative stress in young and middle-aged rat liver. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Apr;1100:553-61.
- 22) Nakashima T, Seto Y, Nakajima T, Shima T, Sakamoto Y, Cho N, Sano A, Iwai M, Kagawa K, Okanoue T, et al. Calcium-associated cytoprotective effect of taurine on the calcium and oxygen paradoxes in isolated rat hepatocytes. *Liver.* 1990 Jun;10(3):167-72.
- 23) Itoh S, Onishi S. Hepatic taurine, glycine and individual bile acids in early human fetus. *Early Hum Dev.* 2000 Jan;57(1):71-7.
- 24) Маслакова Н. Д. Направленная коррекция аминокислотного дисбаланса на этапах хирургического лечения внепечёночного холестаза . Автор. дисс. канд. мед. наук, Минск, 1994, 20с.
- 25) Nefeoydov L.I. 1-st Intern. Congr. Therapy with Amino Acids and Analogues: Abst. - Vienna, 1989. - P.56.
- 26) Ярцев Е.И., Гольдберг Е.Д., Коменников Ю.А. Таурин (фармакологические и противолучевые свойства). - М.: Медицина, 1975. - 158с.
- 27) Pasantes-Morales H., Wright C.E., Gaul G.E. . *Biochem. Pharmacol.* - 1985. - V. 34, N12. - P. 2205-2207.
- 28) Гуревич В.С. Таурин и функция возбудимых клеток. – Л.: Наука, 1986. – 108с.
- 29) Поздеев В.К. Медиаторные процессы и эпилепсия. - Л.: Наука, 1983. - 112с.