

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТ

ТАУРИН В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Y. Yamori, T. Taguchi, A. Hamada, K. Kunimasa, H. Mori, M. Mori

Институт мирового развития здравоохранения, Университет Мукогавы, Нишиномия, Япония

Резюме

Протективные свойства таурина (Т) в отношении профилактики инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) были впервые выявлены в экспериментальных исследованиях с использованием животных моделей у предрасположенных к развитию инсульта крыс со спонтанной гипертензией (stroke-prone spontaneously hypertensive rats, SHRSP). В качестве возможных механизмов протективного действия Т рассматриваются модуляция активности симпатической нервной системы, снижение артериального давления (АД) и противовоспалительный эффект. В недавно выполненных эпидемиологических исследованиях было продемонстрировано участие медиаторов воспаления в патогенезе инсульта и атеросклероза — заболеваний, при которых эффективность Т доказана экспериментально. У крыс линии SHRSP с более выраженной реактивной гиперхолестеринемией и склонностью к отложению липидов в стенках артерий липидные депо быстро накапливаются не только в артериальной, но и в печеночной ткани, чему препятствует прием Т. В многоцентровом эпидемиологическом исследовании CARDIAC (CVD and Alimentary Comparison), выполненном при координации ВОЗ, оценивались особенности диеты, факторов риска ССЗ и смертности в 61 популяции. Было показано, что суточная экскреция Т с мочой достоверно и обратно связана со смертностью от коронарной болезни сердца. У лиц с высокой суточной экскрецией Т отмечались достоверно более низкие значения индекса массы тела, систолического и диастолического АД, общего холестерина (ОХС) и индекса атерогенности (ИА-ОХС/ХС) липопротеидов высокой плотности, по сравнению с участниками с низкой экскрецией Т. Эффект Т на уровни факторов риска ССЗ был более выраженным у лиц с высокой суточной экскрецией Т и магния (М). Участники с большей экскрецией Na и большей частотой сердечных сокращений (ЧСС), а также с достоверно более высокими уровнями АД, чем у лиц с низкой ЧСС, были разделены на две группы — с высокой и низкой экскрецией Т, в зависимости от средних значений суточной экскреции Т с мочой. Поскольку в первой группе уровни АД были достоверно ниже, чем во второй, можно предположить, что Т препятствует соле-зависимому повышению давления. Средние значения суточной экскреции Т с мочой были высокими в популяции Guiyang (Китай) и низкими — в популяции St. John's (Ньюфаундленд, Канада). Эти две популяции отличались, соответственно, низкими и высокими уровнями факторов риска ССЗ. Двести лет назад австралийские аборигены, проживавшие на побережье провинции Виктория и потреблявшие продукты с высоким содержанием Т и М, не страдали ССЗ. В настоящее время эта популяция отличается крайне высоким уровнем факторов сердечно-сосудистого риска. Это свидетельствует о том, что диета, сходная с диетой древних охотников и собирателей, включающая богатые Т и М морепродукты, овощи, фрукты, орехи и молоко, обладает кардиопротективным действием. Протективные свойства Т, способствующие увеличению продолжительности здоровой жизни, были впервые показаны экспериментально у животных и позднее подтверждены в эпидемиологических исследованиях у человека.

Благоприятные эффекты таурина (Т), так называемой “чудесной молекулы”, были впервые отмечены в разработанной нами животной модели гипертензии у крыс со спонтанной гипертензией (Spontaneously Hypertensive Rats, SHR) [1, 2] и у склонных к развитию инсульта крыс линии SHR (Stroke-prone SHR, SHRSP) [3, 4]. В настоящее время эти данные подтверждены эпидемиологически, в охватившем 61 популяцию международном исследовании CARDIAC (Cardiovascular Diseases and Alimentary Comparison — сравнение сердечно-сосудистой заболеваемости и особенностей питания), которое было выполнено при координации ВОЗ [5-8]. В экспериментальных исследованиях были убедительно продемонстрированы протективные свойства Т в отношении гипертензии [9], инсульта и атеросклеротического поражения

артерий [10-12]. Также известно, что Т эффективно предупреждает развитие неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), распространенность которого в развитых странах продолжает нарастать [13]. Согласно результатам исследования CARDIAC, потребление Т с продуктами питания снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и увеличивает продолжительность жизни у японцев [12]. В этой популяции показатели смертности от коронарной болезни сердца (КБС) являются самыми низкими среди развитых стран. Более того, в недавно выполненном исследовании было показано, что высокая суточная экскреция Т и магния (М) с мочой ассоциируется с достоверно более низкими уровнями факторов риска ССЗ, как на индивидуальном, так и на популяционном уровне [14].

1. Таурин (Т) и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)

С момента создания модели на животных с генетически детерминированным развитием инсульта (крысы линии SHRSP), она активно использовалась в экспериментальных диетологических и фармакологических исследованиях [7, 9, 10, 15]. В выполненных нами экспериментах, при назначении крысам линии SHRSP диеты с высоким либо низким содержанием рыбного белка, а также при добавлении соли (1%) к питьевой воде либо без нее, было показано, что богатый Т рыбный белок предотвращает развитие тяжелой солезависимой гипертензии и снижает частоту инсульта с 80% до 10% [4, 15]. Диета с высоким содержанием рыбного белка и низким содержанием соли в питьевой воде ассоциировалась со снижением частоты инсульта до 0%. Дальнейшее изучение свойств ряда аминокислот рыбного белка у крыс линии SHRSP подтвердило эффективность Т в отношении снижения артериального давления (АД) [9]. В наших экспериментах по изучению влияния различных аминокислот и других нутриентов на уровень АД и частоту инсульта у крыс линии SHRSP, было продемонстрировано, что серосодержащие аминокислоты, такие как Т и метионин, успешно снижают как АД, так и частоту инсульта [6]. Лизин также предупреждает развитие инсульта, хотя и не влиял на уровень давления. Нами было высказано предположение, что адекватное поступление аминокислот к сосудистой стенке обладает протективным действием в отношении развития инсульта [6, 15].

Полученные результаты послужили стимулом к дальнейшему изучению связанных с диетой механизмов развития инсульта у крыс линии SHRSP, а также у человека. Основным местом развития инсульта являются базальные ганглии, кровоснабжаемые перфорирующими артериями – ветвями артерий основания головного мозга. При гипертензии кровотока в перфорирующих артериях уменьшается, что вызывает сосудистое повреждение за счет недостаточного кровоснабжения артериальной стенки [15, 16]. Вследствие анатомических особенностей, единственным источником питания для стенок перфорирующих артерий является кровь в просвете сосуда, при условии адекватного функционирования гематоэнцефалического барьера. Артерии основания головного мозга, напротив, питаются за счет специальных капилляров сосудистой стенки (vasa vasorum). Выполненные нами в 1990-х гг. морфологические исследования с использованием электронной микроскопии впервые показали, что сосудистое повреждение начинает развиваться во внешнем слое гладких миоцитов, максимально удаленном от просвета сосуда [15, 16]. Кроме того, нами была продемонстрирована активация макрофагов в ответ на сосудистое повреждение внешнего слоя перфорирующих артерий головного мозга. Это связанное с нарушением трофики сосудистое повреждение предшествует развитию воспалитель-

ной реакции. На стадии выраженного сосудистого повреждения поражается и внутренний слой мозговых сосудов, что приводит к разрыву сосудистой стенки и кровоизлиянию в ткань головного мозга, либо к сосудистому тромбозу и инфарктированию мозговой ткани [15, 16]. Эти патологические процессы были подтверждены и у человека, в образцах, полученных при аутопсии с использованием иммуно-гистохимических методов [17]. Было продемонстрировано, что макрофаги способны не только вызывать повреждение мозговых сосудов, но и способствовать его обратному развитию. Как и у крыс линии SHRSP, гладкие миоциты сосудов человека, минимально удаленные от интимы и просвета сосуда, остаются интактными на начальных этапах сосудистого повреждения. Таким образом, можно предположить, что активация макрофагов и других воспалительных клеток способствует прогрессированию цереброваскулярного повреждения с развитием осложнений, вплоть до некроза сосудов. В то же время, при высоком содержании в клетках воспаления Т, поступающего с продуктами питания, Т-хлорамин нейтрализует отрицательное действие хлор-индуцируемых свободных радикалов [18], что способствует сохранению, либо регенерации клеток сосудов и восстановлению сосудистой стенки [19].

С того времени, когда нами была продемонстрирована важная роль воспаления в развитии инсульта у крыс, патогенетическая концепция инсульта и атеросклероза у человека претерпела существенные изменения [20]. В частности, в многочисленных когортных исследованиях было показано, что высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ), маркер и продукт воспаления, является надежным предиктором ишемического инсульта и атеросклеротической КБС [21, 22]. Таким образом, участие Т в контроле процессов местного воспаления играет важную роль в профилактике инсульта. Связь потребления рыбного белка с меньшей частотой инсульта была впервые показана в экспериментальных исследованиях у крыс линии SHRSP в 1970-х гг. [4, 15]. Также была продемонстрирована клиническая эффективность потребления белка трески в отношении снижения уровня СРБ у человека [23]. Рыбный белок, богатый Т и серосодержащими аминокислотами, способен предупреждать поражение мозговых сосудов за счет противовоспалительного эффекта и местного синтеза Т-хлораминов. Эти данные согласуются с результатами нашего международного эпидемиологического исследования, подтвердившего, что среди 5 изученных факторов, отношение Т/К (креатинин) было обратно связано с частотой инсульта и КБС [12].

2. Таурин (Т) и липотоксичность в сосудистой стенке и ткани печени

С целью создания лучшей модели атеросклероза у крыс линии SHRSP, в 1972 г. нами было начато выведение специальной разновидности крыс SHRSP, с более

выраженной реактивной гиперхолестеринемией на фоне диеты с высоким содержанием жира и холестерина [24]. Через 2-3 недели у этих крыс не только развивалась реактивная гиперхолестеринемия, но и отмечались кольцевидные отложения липидов в мезентериальных артериях мелкого калибра. Данная модель могла быть использована для изучения начального этапа отложения липидов в стенках артерий при атеросклерозе, поскольку аналогичные кольцевидные жировые депо были обнаружены в атеросклеротических бляшках артерий основания головного мозга у человека [25].

Ранее была продемонстрирована эффективность Т, поступающего с продуктами питания, в отношении предотвращения гиперхолестеринемии и отложения жировых депо в мезентериальных артериях у крыс линии SHRSP на фоне диеты с высоким содержанием жира и холестерина [26,27]. Это гипохолестеринемическое действие было подтверждено у студентов-медиков, получавших Т в дозе 6 г/сут в течение 3 недель [28]. Согласно экспериментальным данным, благоприятные эффекты Т в отношении гиперхолестеринемии и отложения жировых депо в артериях обусловлены усилением продукции желчных кислот и активацией 7 α -гидроксисилазы — фермента, регулирующего процесс метаболизации холестерина и синтеза желчных кислот [26]. Активация этого фермента, в свою очередь, обусловлена усилением экспрессии гена холестерин-7 α -гидроксисилазы [29]. Снижению уровня холестерина на фоне богатой Т диеты соответствует усиление экспрессии этого гена. Кроме того, известно, что прием Т эффективно повышает содержание рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в печеночной ткани, что подтверждается ускорением распада I-125-меченых ЛПНП [30]. Таким образом, гипохолестеринемическое действие Т может быть обусловлено увеличением содержания рецепторов ЛПНП, ускорением метаболизации холестерина в желчные кислоты, а также снижением активности кишечной ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы [26, 31].

В настоящее время нами изучается роль активации рецепторов окисленных ЛПНП (LOX-1, oxidized LDL receptors), содержание которых у крыс линии SHRSP увеличивается на фоне богатой жиром и холестерином диеты [32]. Известно, что Т способен уменьшать жировые отложения в стенках артерий [26]. Таким образом, Т может предотвращать увеличение содержания рецепторов LOX-1, благодаря местному антиоксидантному действию Т-хлорамина [19, 31]. Подавляющий эффект Т на рецепторы LOX-1 был подтвержден в экспериментальных моделях диабета и гипертензии [33, 34].

Нами была также разработана новая модель НАСГ (неалкогольный стеатогепатит) [35]. В настоящее время частота этой патологии продолжает нарастать как в Японии, так и в других развитых странах, вследствие изменения характера питания, с увеличением потребления жирного мяса и уменьшением потребления рыбы.

Используемый на протяжении 37 последних лет подвид крыс линии SHRSP, характеризующийся более выраженной реактивной гиперхолестеринемией и быстрым отложением липидов в стенках артерий, был назван “крысы, предрасположенные к развитию липидоза артерий” (arterio-lipidosis prone rats, ALR; SHRSP 5/Dmcr) [36]. В недавно выполненных исследованиях было подтверждено, что крысы линии ALR могут также выступать в качестве модели НАСГ. На фоне диеты, богатой жиром и холестерином, у этих животных в течение 8-12 недель развивается не только стеатоз печени, но и воспалительная реакция с активным фиброзом, формированием псевдодолек и типичной морфологической картиной гиалиновых телец Маллори (рис.1). Ожидается, что в этой новой модели НАСГ будет эффективным прием Т с продуктами питания. Ранее было показано, что у крыс с развитием стеатоза печени на фоне богатой жиром и холестерином диеты назначение Т в виде подкожных инъекций снижает сывороточные уровни липидов и трансаминаз, маркеров повреждения гепатоцитов и биомаркеров окислительного стресса. Более того, Т подавлял печеночную экспрессию мРНК таких цитокинов, как фактор некроза опухоли-альфа и трансформирующий фактор роста — бета, возможно, участвующих в процессах повреждения печени и развитии фиброза. При этом усиливалась экспрессия адипонектина — цитокина, обладающего благоприятным действием. Следует отметить, что, с морфологической точки зрения, описанные выше животные модели стеатоза печени не могут рассматриваться в качестве моделей НАСГ у человека либо крыс линии ALR. Известно, что прием Т снижает сывороточные уровни холестерина и уменьшает жировые отложения в стенках артерий у крыс линии ALR [36]. Если удастся продемонстрировать, что Т также улучшает морфологическую картину НАСГ у этих животных, можно ожидать благоприятный эффект “чудесной молекулы” Т и у человека, проявляющийся в снижении риска ССЗ и НАСГ, как основной патологии при метаболическом синдроме. Это, в свою очередь, будет способствовать увеличению продолжительности здоровой жизни у человека.

Таким образом, в выполненных нами экспериментальных исследованиях был убедительно показан потенциал Т в отношении профилактики КБС, инсульта и, возможно, НАСГ — патологии, все чаще встречающейся в условиях урбанизации и изменения характера питания и образа жизни населения.

3. Таурин (Т) и коронарная болезнь сердца (КБС)

3.1. Роль Т в профилактике ССЗ

На основании приведенных выше экспериментальных данных, подтверждающих благоприятный эффект Т и других нутриентов в профилактике ССЗ, Y. Yamori в 1982 г. было предложено провести международное кооперативное исследование ассоциации особенностей

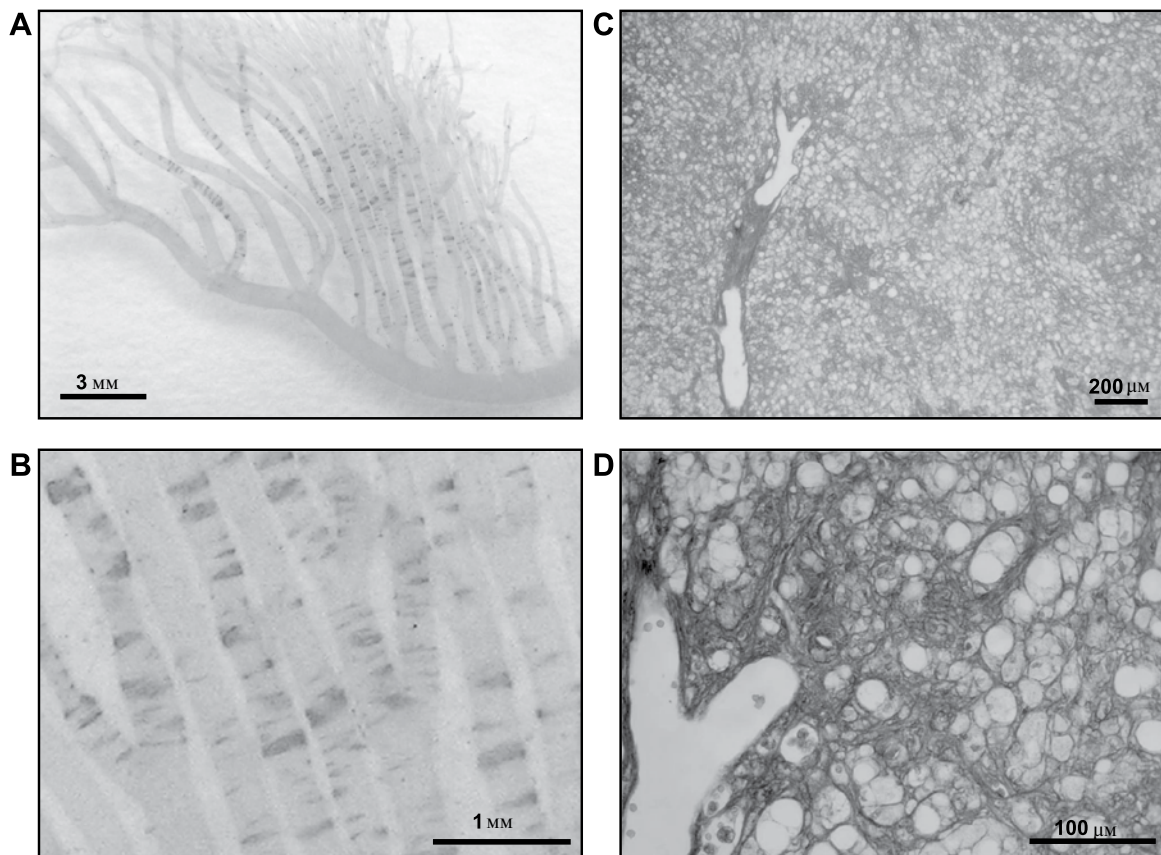


Рис. 1. Гистопатологические изменения у крыс линии ALR, в течение 8 недель получавших диету с высоким содержанием жира и холестерина. А, В: жировые отложения в брыжеечной артерии крыс линии ALR при окрашивании масляным красным О; поля низкого и высокого разрешения. С, D: фиброз печеночной ткани у крыс линии ALR при окрашивании по Азану; поля низкого и высокого разрешения.

характера питания, факторов риска ССЗ и сердечно-сосудистой смертности. Протокол исследования был одобрен международным экспертным комитетом на двух заседаниях, организованных Центром ВОЗ по первичной профилактике ССЗ в 1983 и 1985 гг. [5-7]. Исследование CARDIAC является многоцентровым одномоментным эпидемиологическим исследованием, в которое вошли 100 мужчин и 100 женщин 48-56 лет, методом случайной выборки отобранных из 61 популяции. Программа обследования участников включала определение массы тела, роста, АД с помощью системы автоматического измерения давления, сывороточных уровней общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). При дополнительном анализе суточной мочи определялась суточная экскреция и отношение к Кр таких биомаркеров, как Na, калий (К), М, Т, изофлавоны и азот мочевины, с целью оценки потребления поваренной соли, овощей, молочных продуктов, морепродуктов, сои и белка [5-8, 37, 38]. Ассоциация особенностей питания с уровнем АД и смертностью от ССЗ изучалась, соответственно, в основном и развернутом исследованиях. По данным основного исследования, средние популяционные уровни как систолического, так и диастолического АД (САД, ДАД) были прямо связаны со средне-

популяционным суточным потреблением Na, оценивавшимся по суточной экскреции Na с мочой [7, 37, 38]. Среднепопуляционное отношение М/Кр в суточной моче было обратно связано с уровнями САД и ДАД, причем для ДАД эта обратная связь достигала статистической значимости [7]. В развернутом исследовании была продемонстрирована достоверная прямая ассоциация между стандартизованными по возрасту показателями смертности от инсульта и среднепопуляционными уровнями суточной экскреции Na, отношения Na/К в суточной моче, а также относительного содержания арахидоновой кислоты в фосфолипидах плазмы [8]. При этом показатели смертности от инсульта были достоверно и обратно связаны с уровнями ОХС. Смертность от КБС была достоверно и прямо связана со среднепопуляционными уровнями ОХС сыворотки и обратно связана с отношением полиненасыщенных к насыщенным жирным кислотам, относительным содержанием омега-3 жирных кислот в фосфолипидах плазмы и суточной экскрецией Т с мочой, что подтверждало протективный эффект потребления морепродуктов в отношении КБС [8, 37].

В популяциях мужчин и женщин — участников исследования CARDIAC — изучались 5 связанных с характером питания маркеров с использованием

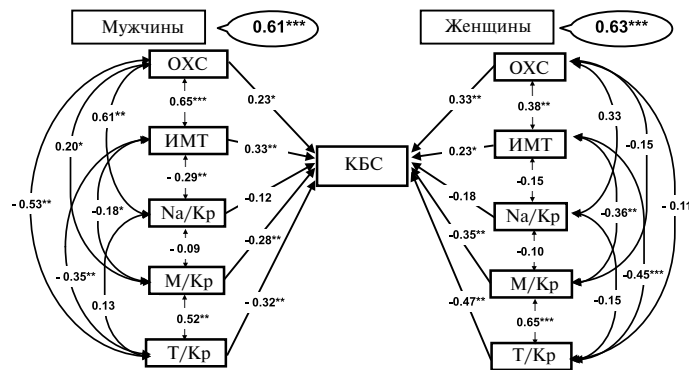


Рис.2. Предполагаемые механизмы связи между 5 зависящими от характера питания факторами и коронарной болезнью сердца (КБС). Результаты моделирования структурными уравнениями по данным исследования CARDIAC; ОХС – общий холестерин; ИМТ – индекс массы тела (индекс Кетле); Na/Кр – отношение натрия (Na, г) к креатинину (Кр, г) в суточной моче; М/Кр – отношение магния (М, мг) к Кр в суточной моче; Т/Кр – отношение таурина (Т, ммоль) к Кр в суточной моче.

Примечание: статистически достоверные различия: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

моделирования структурными уравнениями (structural equation modeling). Данные маркеры включали ОХС, ИМТ, а также отношения Na/Кр, М/Кр и Т/Кр в суточной моче (рис.2) [12, 38]. Полученные результаты убедительно продемонстрировали, что большие значения отношения Т/Кр были достоверно связаны со снижением риска КБС у мужчин и женщин, в то время как повышение уровня ОХС ассоциировалось с увеличением риска. Следует отметить, что нами была впервые показана достоверная связь между уровнями М и снижением риска КБС. В связи с высоким содержанием М в морепродуктах, уровни Т и М прямо коррелируют между собой. Показатели суточной экскреции Т с мочой существенно варьировали в 61 изучавшейся популяции и были прямо связаны с потреблением морепродуктов. Эти показатели были максимальными во всех японских популяциях, характеризующихся ежедневным потреблением рыбы и морепродуктов. В связи с низкими уровнями смертности от КБС, японские популяции были исключены из последующего анализа связи факторов риска ССЗ и суточной экскреции Т и М. Таким образом, в анализ вошли данные 3960 участников из 41 популяции исследования CARDIAC [14].

3.2. Влияние Т, М и сочетания Т и М на факторы риска ССЗ

Среди 41 обследованной популяции средний индивидуальный уровень отношения Т/Кр в суточной моче достигал 639,4 ммоль/г. Лица со значениями отношения Т/Кр в суточной моче не менее и ниже среднего уровня рассматривались как участники с высоким и низким потреблением Т, соответственно. У лиц с высоким потреблением Т наблюдались достоверно более низкие уровни факторов риска ССЗ, по сравнению с лицами с низким потреблением Т. В частности, в первой группе были значимо ниже значения индекса массы тела (ИМТ), САД и ДАД, ОХС и индекса атерогенности, отражающего риск развития атеросклероза и КБС [14]. Кроме того, у лиц с отношением М/Кр в суточной моче не ниже среднего значения были достоверно ниже уровни факторов сердечно – сосудистого риска,

по сравнению с участниками со значениями этого показателя, не достигавшими средней величины [14]. Дальнейший анализ показал, что у лиц с высокими значениями отношений Т/Кр и М/Кр в суточной моче (не ниже средних величин) уровни ИМТ, САД, ДАД, ОХС и ИА существенно ниже, чем у лиц с низкой экскрецией Т и М (ниже средних значений) (рис. 3).

В связи с высокой статистической значимостью различий по уровням факторов риска ССЗ между участниками с высокой и низкой экскрецией Т и М, дальнейший анализ был посвящен дополнительному негативному эффекту потребления поваренной соли (Na) у лиц с низкой экскрецией Т и М, а также дополнительному благоприятному влиянию низкого потребления Na

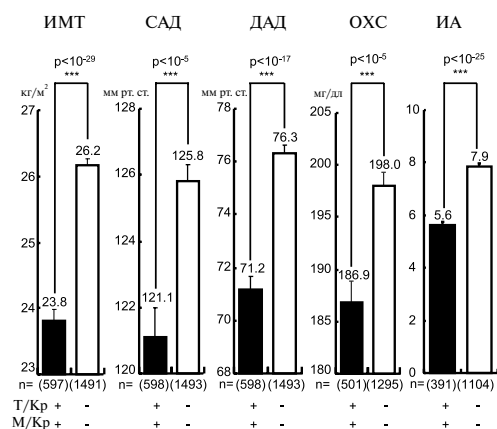


Рис. 3. Факторы сердечно-сосудистого риска у лиц с высокой и низкой экскрецией таурина и магния (Т-М). Т/Кр – отношение таурина (Т, ммоль) к креатинину (Кр, г) в суточной моче; М/Кр – отношение магния (М, мг) к Кр в суточной моче; Т/Кр + и – Т/Кр $\geq$ и $<$ среднего значения (639,4), соответственно; М/Кр + и – М/Кр $\geq$ и $<$ среднего значения (82,8), соответственно; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОХС – общий холестерин; ИА – индекс атерогенности (ОХС / ХС липопротеидов высокой плотности). В скобках приведено число участников.

Примечание: в скобках приведено число участников; статистически достоверные различия: *** $p < 0,001$.

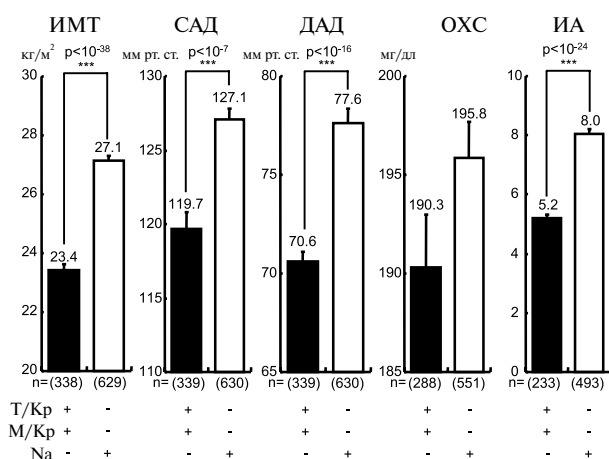


Рис. 4. Факторы сердечно-сосудистого риска у лиц с высокой и низкой экскрецией таурина и магния (Т-М) и высокой либо низкой экскрецией натрия. Т/Кр – отношение таурина (Т, ммоль) к креатинину (Кр, г) в суточной моче; М/Кр – отношение магния (М, мг) к Кр в суточной моче; Na – содержание натрия в суточной моче (NaCl, г/сут); Т/Кр + и – Т/Кр $\geq$ и < среднего значения (639,4), соответственно; М/Кр + и – М/Кр $\geq$ и < среднего значения (82,8), соответственно; Na + и – Na $\geq$ и < среднего значения (10,14), соответственно; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОХС – общий холестерин; ИА – индекс атерогенности (ОХС / ХС липопротеидов высокой плотности).

Примечание: в скобках приведено число участников; статистически достоверные различия: *** $p < 0,001$.

у лиц с высокой экскрецией Т и М (рис. 4). Участники с высокой и низкой экскрецией Т и М были разделены на подгруппы с высокой и низкой экскрецией Na, в зависимости от среднесуточного потребления соли ($\geq$ либо < 10,2 г/сут), оценивавшегося по суточной экскреции Na с мочой. Различия уровней ИМТ, САД, ДАД и ИА, но не ОХС, оставались статистически достоверными между лицами с высокой экскрецией Т и М, при низкой экскреции Na, и лицами с низкой экскрецией Т и М, при высокой экскреции Na (рис.4). В отличие от потребления Na, потребление К ассоциировалось со снижением уровней факторов риска ССЗ, в частности, АД. В связи с этим, лица с высокой и низкой экскрецией Т и М были дополнительно разделены на подгруппы с высокой и низкой экскрецией К, в зависимости от величины отношения К/Кр (рис. 5). Различия уровней факторов сердечно-сосудистого риска, за исключением ОХС, оставались статистически значимыми между лицами с высокой либо низкой экскрецией К, Т и М. У участников с высокой экскрецией К, Т и М уровень ОХС был значимо выше, чем у лиц с низкой экскрецией К, Т и М, что свидетельствовало о связи высокого потребления К и ХС с продуктами питания. Таким образом, все изученные факторы риска ССЗ (ИМТ, САД, ДАД, ОХС и ИА) в большей степени зависели от высокой либо низкой экскреции Т и М, чем от экскреции Na и К.

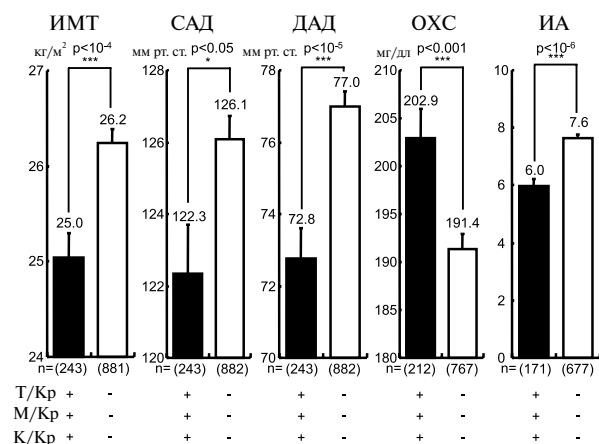


Рис. 5. Факторы сердечно-сосудистого риска у лиц с высокой и низкой экскрецией таурина, магния и калия (Т-М-К). Т/Кр – отношение таурина (Т, ммоль) к креатинину (Кр, г) в суточной моче; М/Кр – отношение магния (М, мг) к Кр в суточной моче; К/Кр – отношение калия (К, мЭкв) к Кр в суточной моче; Т/Кр + и – Т/Кр $\geq$ и < среднего значения (639,4), соответственно; М/Кр + и – М/Кр $\geq$ и < среднего значения (82,8), соответственно; К + и – К $\geq$ и < среднего значения (46,1), соответственно; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОХС – общий холестерин; ИА – индекс атерогенности (ОХС / ХС липопротеидов высокой плотности).

Примечание: в скобках приведено число участников; статистически достоверные различия: * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$.

4. Таурин и солезависимая гипертензия

В исследовании CARDIAC средние – популяционные уровни САД и ДАД у мужчин, но не у женщин, были прямо и достоверно связаны со средними уровнями экскреции Na с суточной мочой. Среди женщин эта ассоциация достигала статистической значимости лишь для САД у участниц в постменопаузе, что свидетельствовало о связанных с полом особенностях солезависимого повышения АД [39]. Поскольку солевая чувствительность зависит от взаимодействия генетических и внешних факторов (например, характера питания), участники исследования CARDIAC были разделены на подгруппы с высокой и низкой экскрецией Na в зависимости от среднего потребления соли ($\geq$ либо < 10,2 г/сут, соответственно), оцениваемого по экскреции Na с суточной мочой. Как показано на рис.6, у лиц с высокой экскрецией Na уровень САД был достоверно выше как у всех участников, так и у мужчин и женщин по отдельности. Различия уровней ДАД достигали статистической значимости среди всех участников и среди мужчин, но не среди женщин, что говорит о соответствии индивидуальных и средне-популяционных данных.

По данным исследования CARDIAC, ЧСС была связана с риском ССЗ [40], что согласуется с результатами других эпидемиологических исследований, показавших обратную связь между ЧСС и продолжительностью жизни у пожилых [41, 42]. Анализ средне-популя-

ционных параметров в исследовании CARDIAC продемонстрировал, что высокая суточная экскреция Т с мочой достоверно связана с низкими уровнями ИМТ, САД, ДАД и ЧСС. Роль Т в развитии солезависимого повышения АД была изучена в подгруппах мужчин с высокой экскрецией Na и высокой (не ниже среднего значения — 71,5 уд/мин) либо низкой (ниже среднего значения) ЧСС. Как показано на рис. 7, у лиц с высокой экскрецией Na и высокой ЧСС были достоверно выше уровни САД и ДАД, по сравнению с участниками с низкой ЧСС. Это свидетельствует о том, что сочетание высокой ЧСС и высокого потребления соли (по данным суточной экскреции Na с мочой) связано с солезависимым повышением АД, вероятно, вследствие активации симпатической нервной системы. При дальнейшем анализе лица с высокой экскрецией Na и высокой либо низкой ЧСС были разделены на подгруппы с высокой либо низкой экскрецией Т (отношение Т/Кр $\geq$ либо $<$ среднего значения, соответственно). Высокая экскреция Т ассоциировалась с достоверно более низкими уровнями САД и ДАД лишь у лиц с высокой экскрецией Na и высокой ЧСС. Эти результаты позволяют предположить, что Т уменьшает выраженность солезависимого повышения АД у человека, так же, как и в экспериментальных исследованиях у солечувствительных гипертензивных крыс линии SHRSP и DOCA.

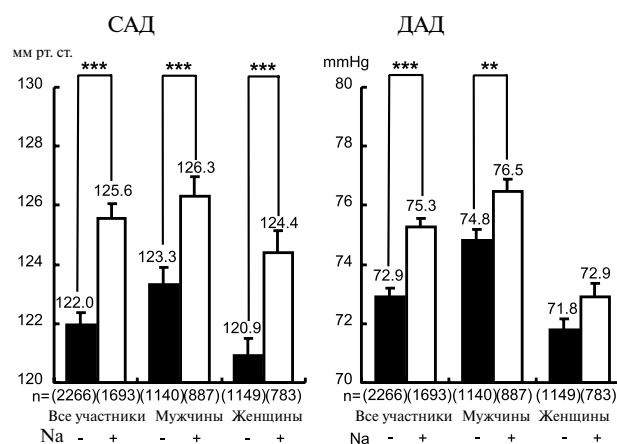


Рис. 6. Уровни артериального давления у лиц с высокой и низкой экскрецией натрия с суточной мочой. Na — содержание натрия в суточной моче (NaCl, г/сут); Na + и — Na $\geq$ и $<$ среднего значения (10,14), соответственно; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Примечание: в скобках приведено число участников; статистически достоверные различия: ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

При назначении Т АД снижалось в большей степени у солечувствительных крыс SHRSP, чем у крыс SHR и нормотензивных крыс линии Wistar-Kyoto [9]. На фоне высокого потребления соли у гипертензивных крыс линии DOCA Т уменьшал не только выражен-

Дибикор®

таурин

Гармония Вашего Здоровья

- Устраняет дефицит таурина, недостаточность которого приводит к дисфункции сердца, печени, сетчатки и др. органов. Защищает бета-клетки поджелудочной железы.
- Препарат корректирует углеводный и жировой обмен. Уменьшает инсулинорезистентность.
- Повышает эффективность лечения и позволяет снизить дозу некоторых лекарственных средств при сахарном диабете и сердечной недостаточности.
- Терапия Дибикором способствует нормализации артериального давления и его среднесуточной вариабельности.
- Практически не обладает побочными эффектами и противопоказаниями.



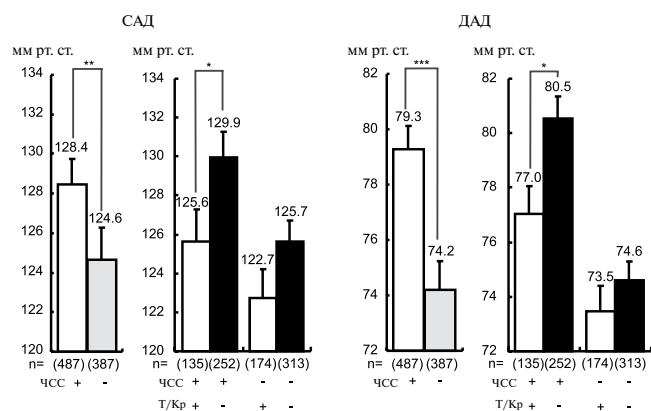


Рис. 7. Влияние таурина на уровни артериального давления у мужчин с высоким потреблением соли и высокой частотой сердечных сокращений. Критерии высокого потребления соли указаны на рис. 6. В анализ вошли участники с известными значениями частоты сердечных сокращений (ЧСС). Т/Кр — отношение таурина (Т, ммоль) к креатинину (Кр, г) в суточной моче; Т/Кр + и — Т/Кр $\geq$ и $<$ среднего значения (639,4), соответственно; ЧСС + и — ЧСС $\geq$ и $<$ среднего значения (72,9), соответственно. САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Примечание: в скобках приведено число участников; статистически достоверные различия: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

ность повышения АД, но и экскрецию катехоламинов [43]. Это подтверждает вероятный нейрогенный механизм развития солечувствительной гипертензии. Ранее нами было показано, что у здоровых добровольцев ответ АД и уровня катехоламинов на холодовой стресс достоверно более выражен среди лиц с гипертензией в семейном анамнезе, по сравнению с лицами, чьи родственники не страдали гипертензией [15,44]. Таким образом, результаты исследования CARDIAC, свидетельствующие о том, что среди лиц с высокой экскрецией Na и высокой ЧСС уровни АД ниже при высокой экскреции Т, поддерживают гипотезу о возможном влиянии Т на нейрогенный механизм повышения давления при солезависимой гипертензии.

5. Таурин (Т) и магний (М) в популяциях высокого и низкого риска

У лиц с высоким потреблением Т и М, оцениваемым по их суточной экскреции с мочой, наблюдаются достоверно более низкие уровни факторов риска ССЗ, чем у лиц с низкой экскрецией Т и М [14]. В связи с этим, был выполнен дополнительный анализ особенностей образа жизни и характера питания среди популяций исследования CARDIAC, в которых уровни суточной экскреции Т и М были выше и ниже средних значений для всех изученных популяций ($n=41$). В частности, в популяции Guiyang (юго-западный Китай, рядом с Гуанчжоу), уровни суточной экскреции Т и М были выше, чем соответствующие средние значения для всех популяций исследования CARDIAC [38]. Напротив,

в популяции St. John's (Ньюфаундленд, Канада), уровни экскреции Т и М были ниже, чем средние значения для всех, вошедших в исследование CARDIAC, популяций. Исследование состояния здоровья в популяции Guiyang было впервые выполнено в 1988 г. Повторное исследование было проведено в 1997 г. после нескольких лет быстрого экономического роста Китая [38]. Эта популяция включает такие народности, как Miao и Pui, вплоть до настоящего времени придерживающиеся традиционного характера питания. Их диета отличается ежедневным потреблением соевых бобов и разнообразных соевых продуктов (например, тофу — коагулированного соевого белка), приготовленных с использованием богатой М воды, а также высоким потреблением пресноводной рыбы. Таким образом, основными источниками Т и М для данной популяции являются пресноводная рыба, соя и соевые продукты. Распространенность факторов риска ССЗ в популяции Guiyang весьма низкая, при минимальной частоте ожирения, гипертензии и гиперхолестеринемии. Это свидетельствует о том, что диета с высоким содержанием Т и М идеальна для профилактики ССЗ (рис. 8). В популяции Guiyang уровни ИМТ, САД и ДАД, ОХС и ИА были достоверно ниже, чем соответствующие средние значения для всех популяций исследования CARDIAC. Напротив, популяция St. John's включает потомков шотландских и ирландских иммигрантов, занимающихся овцеводством и рыболовством. Морская рыба, как правило, засаливается и отправляется в США и Канаду. В отличие от Японии, сырая рыба в пищу не употребляется. Поскольку в диете популяции St. John's преобладало мясо, уровни экскреции Т и М были ниже, чем средние значения для всех популяций исследования CARDIAC. Уровни факторов риска ССЗ среди мужчин и женщин популяции St. John's были значительно выше, чем в популяции Guiyang, характеризующейся высоким потреблением Т и М (рис. 9). Популяция St. John's отличается высоким уровнем смертности от ССЗ, в то время как популяция Guiyang характеризуется низкой сердечно-сосудистой смертностью и высокой продолжительностью жизни. Эти данные свидетельствуют о том, что высокое потребление Т и М с продуктами питания оказывает благоприятное действие на процессы физиологической регуляции гомеостаза на клеточном и организменном уровнях. Богатая Т и М диета может предупреждать развитие ССЗ и увеличивать продолжительность здоровой жизни у человека. Известно, что среди лиц с высокой суточной экскрецией Т и М с мочой уровни факторов риска ССЗ достоверно снижены. В исследовании CARDIAC популяция Guiyang отличалась более высокой экскрецией и потреблением Т и М, а также более низкими уровнями факторов ССЗ, чем популяция St. John's. Таким образом, регулярный прием богатых Т и М морепродуктов, сои, орехов и молока может быть рекомендован для профилактики ССЗ.

6. Богатые Т и М продукты питания в диете австралийских бушменов

Изучение состояния здоровья популяций, вошедших в международное исследование CARDIAC, продолжается с 1985 г. по настоящее время при координации ВОЗ. В частности, нами было установлено, что за последние 7 лет частота хронических неинфекционных заболеваний, связанных с особенностями образа жизни, значительно выросла среди австралийских аборигенов [38, 45]. Ожирение, гипертензия и диабет развиваются в этой популяции на 20–30 лет раньше, чем среди других австралийских и японских популяций (рис. 9) [45]. Потребление М среди австралийских бушменов существенно уменьшилось вследствие прекращения регулярного приема добываемых в буше орехов, семян, зерновых продуктов, бобов, фруктов и водорослей — пищи, богатой М (рис. 10). Для аборигенов, проживавших на побережье штата Виктория, основными источниками продуктов питания были море и пресноводные реки. Аборигены, проживавшие в области Framlingham, Виктория, начали разводить угрей 8000 лет назад. На морском побережье недалеко от Мельбурна были найдены крупные отложения раковин (“холмы” из раковин), что свидетельствует о важной роли добываемых в буше продуктов питания и морепродуктов — богатых источников Т и М — в диете австралийских аборигенов. В доколониальную эпоху аборигены ежедневно употребляли в пищу различные сорта рыбы и моллюсков, богатые Т (рис. 11). В качестве консервированной пищи использовались копченые угри, также богатые Т и докозагексаеновой кислотой. По данным анализа двухнедельной диеты аборигенов, занимавшихся охотой и собирательством, источниками энергии были сложные углеводы (34%), жиры (13%) и белки (53%) [46]. Несмотря на то, что точный состав диеты аборигенов остается неизвестным, можно предположить, что ежедневно они употребляли в пищу 400 г ямса, 300 г лягушек, 5 г миндаля, 140 г морского караса, 200 г моллюска венерки и 300 г улиток. Эти продукты содержат около 100 г углеводов, 15 г жира, 170 г белка и приблизительно 1300 ккал. На фоне подобной диеты суточное потребление Т и М составляло, соответственно, около 3200 и 640 мг, что достоверно выше, чем средние уровни потребления Т и М в популяциях исследования CARDIAC.

Кроме того, до контакта с экспедицией капитана Кука в начале 18-го века австралийские аборигены не употребляли поваренной соли. На основании данных исследования CARDIAC, можно предположить, что распространенность факторов риска ССЗ среди аборигенов была крайне низкой, как и в современных популяциях с высоким потреблением Т и М, но низким потреблением Na. Богатые Т и М продукты с низким содержанием Na, по-видимому, составляли основу диеты древнего человека в эпоху охоты и собирательства. Продолжительность этой эпохи в 10 раз превышает

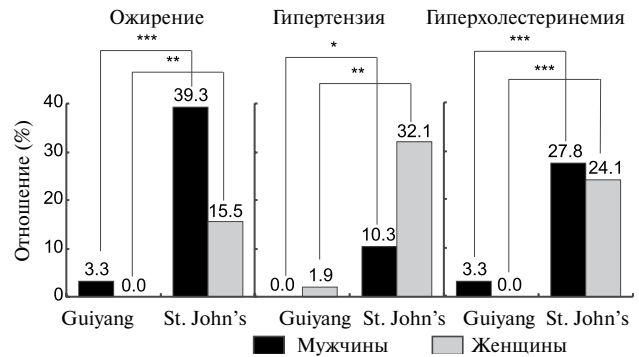


Рис. 8. Распространенность хронических неинфекционных заболеваний, связанных с образом жизни, в популяциях с высокой и низкой экскрецией таурина и магния. Ожирение: ИМТ ≥ 30 ; гипертензия: систолическое артериальное давление ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление ≥ 90 мм рт. ст.; гиперхолестеринемия: общий холестерин ≥ 220 мг/дл.

Примечание: статистически достоверные различия: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

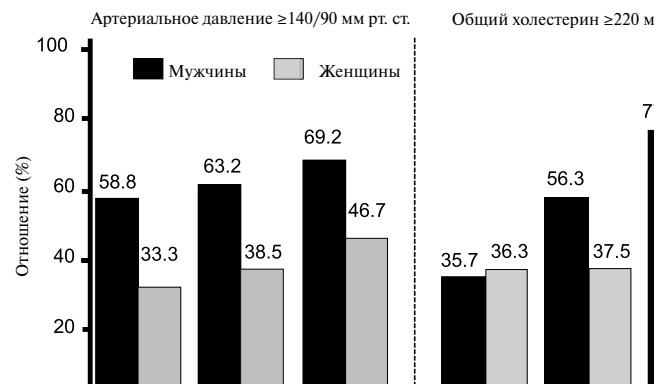


Рис. 9. Распространенность гипертензии и гиперхолестеринемии. Гипертензия: систолическое артериальное давление ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление ≥ 90 мм рт. ст.; гиперхолестеринемия: общий холестерин ≥ 220 мг/дл.

продолжительность эпохи земледелия и скотоводства. Таким образом, традиционная диета, богатая Т и М, на геномном уровне способствует снижению риска ССЗ.

7. Влияние Т и М на патофизиологию сердечно-сосудистой системы и продолжительность жизни

Как Т, так и М, играют ключевую роль в поддержании жизненно важных процессов: Т участвует в физиологических клеточных реакциях, влияя на осморегуляцию, антиоксидантную защиту, стабилизацию мембран и кальциевый обмен [47–49], а также на метаболизм липидов и риск развития дислипидемии и атеросклероза за счет участия в конъюгации желчных кислот [47, 48]. Относительно недавно было установлено, что Т-конъюгированный дериват эндогенной желчной кислоты — урсodeоксихолевая кислота —, уменьшает выраженность стресса эндоплазматического ретикула (ЭР) и восстанавливает гомеостаз глюкозы у лабора-

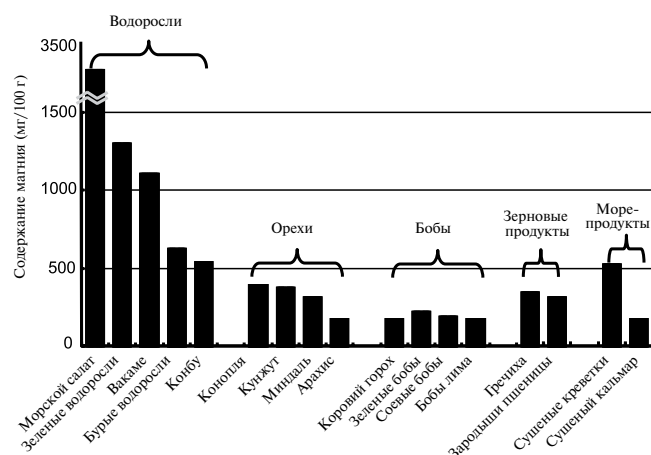


Рис. 10. Содержание магния в типичных продуктах питания (сухом веществе).

торных мышей с диабетом 2 типа [50]. Ослабление выраженности стресса ЭР может восстанавливать чувствительность к инсулину в печеночной, мышечной и жировой тканях, способствуя обратному развитию тканевого поражения при гепатостеатозе, диабете и ожирении. Доказано, что высокое потребление Т с продуктами питания уменьшает выраженность апоптоза и атеросклероза, по-видимому, вследствие уменьшения стресса ЭР [51].

Более того, было показано, что процесс ускоренного старения эндотелиальных клеток-предшественников (ЭКП) у крыс линии SHRSP [52] замедляется под действием Т. Согласно клиническим данным, Т препятствует развитию эндотелиальной дисфункции у курильщиков [53–55]. Эти данные об участии Т в патофизиологических процессах позволяют предположить, что высокое потребление Т может увеличивать продолжительность жизни за счет профилактики ССЗ и других хронических неинфекционных заболеваний, связанных с особенностями образа жизни.

В свою очередь, М занимает восьмое место по массе, объему и числу атомов среди всех известных химических элементов на земле. Он является наиболее распространенным внутриклеточным двухвалентным катионом и коэнзимом приблизительно 300 ферментов, регулирующих различные биологические функции. Магний участвует во всех ферментных реакциях с участием АТФ (например, регуляции внутриклеточного ионного баланса под действием Na-K АТФ-азы). Таким образом, согласно экспериментальным и клиническим данным, М играет важную роль в поддержании сердечно-сосудистого здоровья и профилактике гипертензии и диабета [56–58]. Снижение внутриклеточных уровней свободного М наблюдается при процессах старения и развития гипертензии у крыс линии SHRSP [59]. Дополнительный прием М способствует повышению содержания свободного М в лимфоцитах и снижению АД у крыс SHRSP с гипертензией [60].

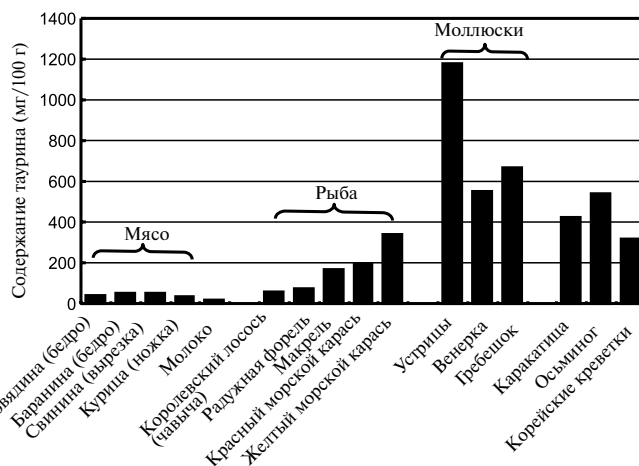


Рис. 11. Содержание таурина в типичных продуктах питания.

Эти экспериментальные данные были не так давно подтверждены в клинике, у пациентов с мягкой гипертензией. У этих больных дополнительный прием пидолата М (600 мг/сут) ассоциировался с достоверным снижением амбулаторных уровней АД, а также с повышением внутриклеточной концентрации свободных М и К, при снижении внутриклеточной концентрации свободных Са и Na [61]. В данном исследовании дополнительный прием М сочетался с повышением сывороточных уровней М и суточной экскреции М с мочой. Таким образом, суточная экскреция М с мочой коррелировала с потреблением М. Прием М также способствовал снижению АД, благодаря подавлению симпатической активации и блокаде кальциевых каналов N-типа [62].

Поскольку эволюционно обусловленный характер питания человека предусматривает высокое потребление М и Т, оба этих нутриента играют важную роль в поддержании гомеостаза и профилактике ССЗ.

Заключение

Помимо участия в различных физиологических и патофизиологических процессах, Т обладает профилактическим эффектом в отношении ССЗ, что было впервые продемонстрировано в экспериментальных моделях, у крыс с генетической предрасположенностью к развитию гипертензии и инсульта (крысы линии SHR и SHRSP). В международных эпидемиологических исследованиях, выполненных за последние 25 лет, было показано, что суточная экскреция Т с мочой обратно связана со стандартизованной по возрасту смертностью от инсульта и КБС. Высокая суточная экскреция Т с мочой, особенно в сочетании с высокой экскрецией М, достоверно связана с более низкими уровнями факторов риска ССЗ, а также с меньшей распространенностью ожирения, гипертензии и гиперхолестеринемии. Эти данные согласуются с результатами эксперимен-

тальных исследований у животных и эпидемиологических исследований у человека, подтверждающими благоприятные сердечно-сосудистые эффекты Т и сочетания Т и М. Таким образом, Т играет важную роль в диетологической профилактике ССЗ и хронических неинфекционных заболеваний, связанных с особенностями образа жизни.

Сокращения:

ДАД — диастолическое артериальное давление; ИА — индекс атерогенности; ИМТ — индекс массы тела; К — калий; КБС — коронарная болезнь сердца; Кр — креатинин; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; М — магний; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит; ОХС — общий холестерин; САД — систолическое артериальное давление; СРБ — С-реактивный белок; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; Т — таурин; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЭР — эндоплазматический ретикулум; ALR — arteriolipidosis prone rats, крысы, предрасположенные к развитию липидоза артерий;

Литература

- Okamoto K, Aoki K: Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J* 1963, 27:282-293.
- Yamori Y: Development of the spontaneously hypertensive rat (SHR) and of various spontaneous rat models, and their implications. *Handbook of Hypertension Elsevierde Jong W. Amsterdam* 1984, 224-239.
- Okamoto T, Yamori Y, Nagaoka A: Establishment of the stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHR). *Circ Res* 1974, 34/35:143-153.
- Yamori Y: The stroke-prone spontaneously hypertensive rat: Contribution to risk factor analysis and prevention of hypertensive diseases. *Handbook of Hypertension Elsevierde Jong W. Amsterdam* 1984, 240-255.
- WHO and WHO Collaborating Centers: CARDIAC (Cardiovascular Diseases and Alimentary Comparison) study protocol. *Shimane/ Geneva* 1986.
- Yamori Y: Hypertension and biological dietary markers in urine and blood: A progress report from the CARDIAC study group. *New Horizons in Preventing Cardiovascular Diseases ElsevierYamori Y, Strasser T. Amsterdam* 1989, 111-126.
- Yamori Y, Nara Y, Mizushima S, Murakami S, Ikeda K, Sawamura M, Nabika T, Horie R: Gene-environment interaction in hypertension, stroke and atherosclerosis in experimental models and supportive findings from a world-wide cross-sectional epidemiological survey: a WHO-CARDIAC study. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl* 1992, 20:43-52.
- Yamori Y, Liu L, Mizushima S, Ikeda K, Nara Y: Male cardiovascular mortality and dietary markers in 25 population samples of 16 countries. *J Hypertens* 2006, 24:1499-1505.
- Nara Y, Yamori Y, Lovenberg W: Effect of dietary taurine on blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Biochem Pharmacol* 1978, 27:2689-2692.
- Yamori Y, Nara Y, Ikeda K, Mizushima S: Is taurine a preventive nutritional factor of cardiovascular diseases or just a biological marker of nutrition? *Adv Exp Med Biol* 1996, 403:623-629.
- Yamori Y, Liu L, Ikeda K, Miura A, Mizushima S, Miki T, Nara Y: Distribution of twenty-four hour urinary taurine excretion and association with ischemic heart disease mortality in 24 populations of 16 countries: results from the WHO-CARDIAC study. *Hypertens Res* 2001, 24:453-457.
- Yamori Y, Liu L, Mori M, Sagara M, Murakami S, Nara Y, Mizushima S: Taurine as the nutritional factor for the longevity of the Japanese revealed by a world-wide epidemiological survey. *Adv Exp Med Biol* 2009, 643:13-25.

Ca — calcium, кальций; CARDIAC Study — Cardiovascular Diseases and Alimentary Comparison study, исследование “Сравнение сердечно-сосудистой заболеваемости и особенностей питания”; Na — natrium, натрий; SHR — spontaneously hypertensive rats, крысы со спонтанной гипертензией; SHRSP — stroke-prone spontaneously hypertensive rats, склонные к развитию инсульта крысы со спонтанной гипертензией.

Благодарность

Описанные эпидемиологические и экспериментальные исследования были выполнены авторами при частичной поддержке научно-исследовательских грантов Министерства образования, культуры, спорта, науки и технологии японского правительства и средств, переданных в фонд ВОЗ различными компаниями и частными лицами (более 300 000 человек).

Авторы также выражают благодарность всем участникам исследования CARDIAC и коллегам, работающим в международных центрах, на базе которых выполнялось исследование.

- Chen SW, Chen YX, Shi J, Lin Y, Xie WF: The restorative effect of taurine on experimental nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2006, 51:2225-2234.
- Yamori Y, Taguchi T, Mori M, Mori H: Low cardiovascular risks in the middle aged males and females excreting greater 24-hour urinary taurine and magnesium in 41 WHO-CARDIAC study populations in the world. *J Biomed Sci.*, Citation from within the same Supplement.
- Yamori Y: Predictive and preventive pathology of cardiovascular diseases. *Acta Pathol Jpn* 1989, 39:683-705.
- Yamori Y, Horie R, Nara Y, Tagami M, Kihara M, Mano M, Ishio H: Pathogenesis and dietary prevention of cerebrovascular diseases in animal models and epidemiological evidence for the applicability in man. *Prevention of Cardiovascular Diseases, an Approach to Active Long Life ElsevierYamori Y, Lenfant C. Amsterdam* 1987, 163-177.
- Tagami M, Tsukada T, Kubota A, Nara A, Yamori Y: Immunocytochemical study of cerebral perforating arteries in patients with cerebral infarctions. *Acta Histochem Cytochem* 1993, 26:109-115.
- Schuller Levis GB, Park E: Taurine and its chloramine: modulators of immunity. *Neurochem Res* 2004, 29:117-126.
- Sun Jang J, Piao S, Cha YN, Kim C: Taurine chloramine activates Nrf2, increases HO-1 expression and protects cells from death caused by hydrogen peroxide. *J Clin Biochem Nutr* 2009, 45:37-43.
- Alexander RW: Theodore Cooper Memorial Lecture. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. *Hypertension* 1995, 25:155-161.
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002, 347:1557-1565.
- Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Chambless LE, Myerson M, Wu KK, Sharrett AR, Boerwinkle E: Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arch Intern Med* 2005, 165:2479-2484.
- Ouellet V, Weisnagel SJ, Marois J, Bergeron J, Julien P, Gougeon R, Tchermof A, Holub BJ, Jacques H: Dietary cod protein reduces plasma C-reactive protein in insulin-resistant men and women. *J Nutr* 2008, 138:2386-2391.
- Yamori Y, Hamashima Y, Horie R, Handa H, Sato M: Pathogenesis of acute arterial fat deposition in spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J* 1975, 39:601-609.

25. Yamori Y, Horie R, Sato M, Fukase M: Hypertension as an important factor for cerebrovascular atherogenesis in rats. *Stroke* 1976, 7:120-125.
26. Murakami S, Yamagishi I, Asami Y, Ohta Y, Toda Y, Nara Y, Yamori Y: Hypolipidemic effect of taurine in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Pharmacology* 1996, 52:303-313.
27. Murakami S, Nara Y, Yamori Y: Taurine accelerates the regression of hypercholesterolemia in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Life Sci* 1996, 58:1643-1651.
28. Mizushima S, Nara Y, Sawamura M, Yamori Y: Effects of oral taurine supplementation on lipids and sympathetic nerve tone. *Adv Exp Med Biol* 1996, 403:615-622.
29. Yokogoshi H, Mochizuki H, Nanami K, Hida Y, Miyachi F, Oda H: Dietary taurine enhances cholesterol degradation and reduces serum and liver cholesterol concentrations in rats fed a high-cholesterol diet. *J Nutr* 1999, 129:1705-1712.
30. Murakami S, Kondo Y, Toda Y, Kitajima H, Kameo K, Sakono M, Fukuda N: Effect of taurine on cholesterol metabolism in hamsters: up-regulation of low density lipoprotein (LDL) receptor by taurine. *Life Sci* 2002, 70:2355-2366.
31. Yamori Y, Murakami S, Nara Y: Activated acyl coenzyme A-cholesterol acyltransferase as a possible cause of rapid arterial fat deposition in genetic hypertensive rat models for atherosclerosis. *J Vasc Med Biol* 1991, 3:268-270.
32. Nakano A, Inoue N, Sato Y, Nishimichi N, Takikawa K, Fujita Y, Kakino A, Otsui K, Yamaguchi S, Matsuda H, Sawamura T: LOX-1 mediates vascular lipid retention under hypertensive state. *J Hypertens* 2000.
33. Chiba Y, Ando K, Fujita T: The protective effects of taurine against renal damage by salt loading in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens* 2002, 20:2269-2274.
34. Wang LJ, Yu YH, Zhang LG, Wang Y, Niu N, Li Q, Guo LM: Taurine rescues vascular endothelial dysfunction in streptozocin-induced diabetic rats: correlated with downregulation of LOX-1 and ICAM-1 expression on aortas. *Eur J Pharmacol* 2008, 597:75-80.
35. Kitamori K, Kobayashi M, Tsuchikura S, Hiraoka-Yamamoto J, Yasui N, Nara Y, Ikeda K, Yamori Y, Nakajima T: High fat diet-induced liver injury and lipid metabolic disorder in arteriolipidosis-prone rat (ALR) [abstract]. *Proceedings of the 2nd International Symposium on Lifestyle Related Diseases* 2006, 33.
36. Yamori Y, Murakami S, Nara Y, Ikeda K: Stroke-prone SHR and arteriolipidosis-prone SHR as models for atherosclerosis: their mechanisms and application for nutritional and pharmacological studies. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl* 1995, 22: S244-245.
37. Yamori Y: Food factors for atherosclerosis prevention: Asian perspective derived from analyses of worldwide dietary biomarkers. *Exp Clin Cardiol* 2006, 11:94-98.
38. Yamori Y: Food culture: Development and Education. Paris: UNESCO 2009.
39. Yamori Y, Liu L, Ikeda K, Mizushima S, Nara Y, Simpson FO: Different associations of blood pressure with 24-hour urinary sodium excretion among pre- and post-menopausal women. *WHO Cardiovascular Diseases and Alimentary Comparison (WHO-CARDIAC) Study. J Hypertens* 2001, 19:535-538.
40. Liu L, Mizushima S, Ikeda K, Nara Y, Yamori Y: Resting heart rate in relation to blood pressure: Results from the World Health Organization- Cardiovascular Disease and Alimentary Comparison Study. *Int J Cardiol* 2000.

С остальными и источниками [41-109] можно ознакомиться в издательстве: cardio.nauka@yandex.ru

Abstract

Taurine (T) was first noted as beneficial for stroke and cardiovascular diseases (CVD) prevention in genetic rat models, stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP).

The preventive mechanisms of T were ascribed to sympathetic modulation for reducing blood pressure (BP) and anti-inflammatory action. Recent epidemiological surveys revealed the involvement of inflammatory mediators in the pathogenesis of stroke and also atherosclerosis for which T was proven to be effective experimentally. Arterio-lipidosis prone rats, a sub-strain of SHRSP selectively bred for higher reactive hypercholesterolemia, quickly develop not only arterial fat deposition but also fatty liver which could be attenuated by dietary T supplementation. CARDIAC (CVD and Alimentary Comparison) Study was a WHO-coordinated multi-center epidemiological survey on diets and CVD risks and mortalities in 61 populations. Twenty-four-hour urinary (24U) T was inversely related significantly with coronary heart disease mortality. Higher 24U-T excretors had significantly lower body mass index, systolic and diastolic BP, total cholesterol (T-Cho), and atherogenic index (AI: T-Cho/high density lipoprotein-cholesterol) than lower T excretors. T effects on CVD risks were intensified in individuals whose 24U-T and -magnesium (M) excretions were higher. Furthermore, higher Na excretors with higher heart rate whose BP were significantly higher than those with lower heart rate were divided into two groups by the mean of 24U-T, high and low T excretors. Since the former showed significantly lower BP than the latter, T may beneficially affect salt-sensitive BP rise. Included among the typical 61 populations, were Guiyang, China or St. John's, Newfoundland, Canada, in which the means of both 24U-T and -M were high or low, respectively. The former and the latter had low and high CVD risks, respectively. Australian Aborigines living at the coastal area in Victoria were supposed to eat T- and M-rich bush and sea foods and be free from CVD 200 years ago, but they presently have nearly the highest CVD risks indicating that T- and/or M-containing seafood, vegetables, fruits, nuts, milk, etc, similar to prehistoric hunters' and gatherers' food should be good for CVD prevention.

The preventive effects of T, good for health and longevity, first noted experimentally, were also proven epidemiologically in humans.

Поступила 27/09 – 2010