

шается, что наблюдается при диабете, ревматизме, инфекционных и онкологических заболеваниях. Следовательно, система гиалуранидаза — гепарин является универсальным регулятором сосудисто-тканевой проницаемости в организме.

Выводы

1. Костные изменения при сахарном диабете проявляются остеоминералопенией и коллагенопатией, которая является результатом специфических метаболических нарушений в системе коллагена.

2. Репарационный остеогенез при СД имеет незавершенный характер и не приводит к восстановлению массы и структуры кости.

3. Профилактика ДООП заключается в ранней адекватной инсулиновой терапии для коррекции обмена веществ с целью подавления анаэробного гликолиза в тканях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дячков Д. // Вести рентгенол. — 1986. — № 6. — С. 54-60.
2. Ефимов А. С. Диабетические ангиопатии. — М., 1989.

3. Кузин М. И., Костюченко Б. М. Раны и раневая инфекция. — М., 1990.
4. Мажуга П. М. Функциональная морфология кровеносных сосудов конечностей человека и животных. — Киев, 1966.
5. Привес М. Г. Кровоснабжение длинных трубчатых костей человека. — Л., 1938.
6. Привес М. Г. // Научная конф., посвящ. анатомии периферической нервной и сосудистой систем. — Л., 1952.
7. Clouse M. E. et al. // Radiologie. — 1981. — Bd 121, S. 22-34.
8. Högemann B. et al. // Klin Wschr. — 1986. — Bd 64. — S. 382-385.
9. Osterby R. et al. // Diabetes. — 1983. — Vol. 32. — Suppl. 2. — P. 79-82.
10. Parthasarathy N., Spiro P. // Ibid. — 1982. — Vol. 31. — P. 738-741.
11. Vadillo-Ortega F., Gonzalez-Avila G. et al. // Obstet. and Gynec. — 1990. — Vol. 75, N 1. — P. 84-88.

Поступила 30.11.94

I. M. Varshavsky, V. I. Trenin, V. M. Shinkin, A. A. Boklin — REPAIR OSTEOGENESIS IN DIABETES MELLITUS

Summary. The authors analyze the experience gained in the treatment of more than 1000 diabetics with pyonecrotic complications on the soles. Elements of diabetic osteoarthropathy, indicative of osteomineralopenia and collagenopathy, were detected in 61.1% of patients. Repair osteogenesis in diabetes mellitus is incomplete and does not lead to repair of bone mass and structure.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.379-008.64-021.3-07:616.153.915-39]-02:615.272.014.425

И. И. Дедов, В. А. Горелышева, О. М. Смирнова, Г. А. Романовская, И. К. Филиппов

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ НА СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ФУНКЦИЮ β -КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Известно, что в ходе аутоиммунного процесса под влиянием цитокинов активированные макрофаги и пораженные β -клетки выделяют большое количество свободных радикалов кислорода. Активные формы кислорода вызывают нарушения в структуре ДНК инсулинпродуцирующих клеток, стимулируют патологическую активацию поли(АДФ-рибоз)синтетазы, ответственной за репликацию ДНК [15, 17, 19]. Патологическая активация этого фермента приводит к повышению утилизации никотинамидадениндинуклеотида (НАД) с последующим истощением его запасов в клетке, что является причиной снижения синтеза протеинов, включая проинсулин, и последующей гибели β -клетки [22].

С другой стороны, повышенная продукция свободных интермедиатов кислорода, накопление первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) вызывают ряд модифицирующих эффектов в мембранах клеток организма (в том числе и β -клетках), приводящих к ослаблению гидрофобных связей мембран, увеличению проницаемости, лабильности лизосом, разобщению окислительного фосфорилирования [3].

Протекторный эффект с целью сохранения β -клеток на ранних стадиях развития инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД) возможно реализовать путем снижения патологической ак-

тивности поли(АДФ-рибоз)синтетазы и использования антиоксидантной терапии.

Среди возможных средств фармакологической регуляции свободнорадикальных процессов в организме могут быть различные вещества, в частности витамины, такие, как витамин Е и витамин РР.

Витамин РР (никотинамид) является ингибитором патологической активности поли(АДФ-рибоз)синтетазы. Он препятствует снижению содержания НАД⁺ в клетке и стимулирует синтез проинсулина [20]. Одновременно никотинамид непосредственно воздействует на гидроксильные радикалы [16], может реагировать также с гидроперекисями липидов с образованием N-оксида никотинамида [1], оказывая, таким образом, двойное положительное влияние. Кроме того, никотинамид оказывает нормализующее действие на внутриклеточную регуляцию углеводного обмена [8].

Другим веществом, дающим защитный эффект, является витамин Е — антиоксидант фенольного типа, который способствует образованию малоактивных, неспособных поддерживать цепные реакции ПОЛ радикалов, увеличивает плотность упаковки мембранных фосфолипидов, делая их менее доступными процессам перекисления [5].

Клиническая характеристика больных с впервые выявленным ИЗСД (исходные данные)

Вид терапии	Число больных	Средний возраст, годы	Пол (ж./м.)	Длительность анамнеза, мес	Масса, кг	Гликемия натощак, ммоль/л	HbA _{1c} , %	Потребность в инсулине, ЕД/кг	Базальный уровень С-пептида, нмоль/л	Стимулированный уровень С-пептида, нмоль/л
Инсулин + витамин Е	12	22,8 ± 4,9	8/4	5,2 ± 0,7	60,6 ± 5,3	12,4 ± 1,8	9,9 ± 0,6	0,61 ± 0,04	0,11 ± 0,03	0,18 ± 0,04
Инсулин + никотинамид	11	19,2 ± 4,1	6/5	2,0 ± 0,2	61,3 ± 5,9	12,7 ± 1,7	11,3 ± 0,5	0,72 ± 0,07	0,13 ± 0,04	0,16 ± 0,05
Инсулин + никотинамид + витамин Е	12	23,5 ± 4,4	5/7	2,8 ± 0,3	67,4 ± 6,5	11,1 ± 1,5	10,8 ± 0,6	0,60 ± 0,05	0,12 ± 0,03	0,23 ± 0,05
Инсулинолечение	26	20,5 ± 4,2	14/1	5,3 ± 0,9	63,8 ± 6,4	13,9 ± 2,1	11,5 ± 1,2	0,66 ± 0,06	0,14 ± 0,02	0,21 ± 0,04
Исходная группа больных в целом	61	21,7 ± 4,3	33/28	3,2 ± 0,5	63,1 ± 6,2	13,2 ± 1,8	10,9 ± 0,4	0,62 ± 0,04	0,13 ± 0,03	0,20 ± 0,04
Здоровые лица	16	24,3 ± 4,9	10/6	-	62,0 ± 5,7	3,3-5,5	≤ 6,0	-	0,59 ± 0,05	1,60 ± 0,13

Целью настоящей работы явилось изучение состояния ПОЛ и антиоксидантных ферментов у больных ИЗСД в дебюте заболевания, исследование взаимосвязи этих показателей, состояния углеводного обмена и остаточной функции β-клеток, а также возможности коррекции клинического течения, углеводного обмена, состояния ПОЛ с помощью антиоксидантов (никотинамида и α-токоферола ацетата) у больных с впервые выявленным ИЗСД.

Материалы и методы

Обследованы 61 больной с впервые выявленным ИЗСД и 16 здоровых лиц (табл. 1). Средний возраст больных составил 21,7 года, длительность заболевания — 1-10 мес (в среднем 3,2 мес).

Контрольную группу составили 16 здоровых добровольцев, средний возраст которых 24,3 года.

У больных не было выявлено никаких сопутствующих воспалительных заболеваний и поздних сосудистых осложнений диабета.

Исходно все больные находились в состоянии декомпенсации. Остаточная секреция β-клеток, оцененная по уровню базального и стимулированного стандартной пищевой нагрузкой (660 ккал, 75 г углеводов) С-пептида, у обследованных больных была достоверно снижена (см. табл. 1).

До начала исследований, а также через 3, 6 и 12 мес наблюдения определяли уровень гликемии, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), базального и стимулированного С-пептида, потребность в инсулине, показатели ПОЛ:

Методом [4] определяли содержание первичных продуктов ПОЛ — гидроперекисей липидов (ГП) в эритроцитах (в отн. ед. на 10⁶ клеток).

Накопление вторичного продукта ПОЛ — малонового диальдегида (МДА) оценивали традиционным методом — по его реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой в кислой среде и спектрометрированием. Результаты представлены в нмоль на 10⁶ клеток. Резистентность мембран эритроцитов (по аутогемолизу — АГ) исследовалась в качестве критерия функционально-структурной целостности мембран клетки в % [9].

Активность супероксиддисмутазы (СОД; в ед. на 1 г Hb) оценивали методом кинетической колориметрии по I. Fridovich [14], активность глутатионпероксидазы (ГЛП; в ед. на 1 г Hb) — по методу Р. Empterson в модификации В. З. Ланкина [7].

Распределение больных по группам в зависимости от проводимого лечения (см. табл. 1) носило случайный характер.

Курс лечения составил 6 мес. Общий период наблюдения — 12 мес.

1-я группа состояла из 12 больных, которым, помимо диеты и инсулинотерапии, был назначен α-токоферола ацетат 50% — 0,2 мл в дозе 10 мг на 1 кг массы тела (600-800 мг/сут).

2-я группа состояла из 11 пациентов; им назначался никотинамид 0,025 г в дозе 20 мг на 1 кг массы тела (1200-1800 мг/сут).

В 3-й группе было 12 больных, получавших сочетанное лечение: инсулинотерапия + никотинамид + α-токоферола ацетат в тех же дозах.

В 4-ю группу исходно было включено 26 больных, которым проводилось лечение только диетой и инсулином (см. табл. 1). (В дальнейшем 8 человек не явились для повторных исследований.)

Клиническая ремиссия (отмена инсулина). Нами были приняты следующие критерии клинической ремиссии: сахар крови натощак < 7,8 ммоль/л, после еды < 9 ммоль/л, HbA_{1c} < 7,5% при отсутствии лечения инсулином или препаратами сульфонилмочевинны [23].

Критерии частичной ремиссии: снижение потребности в инсулине менее 0,4 ЕД на 1 кг массы тела при нормогликемии, аглюкозурии, уровне HbA_{1c} < 6,0%. В динамике оценивали функциональное состояние печени.

Статистический анализ проводился с помощью критерия t Стьюдента и методами непараметрической статистики. Расчеты проводились с использованием ЭВМ.

Результаты и их обсуждение

При исследовании исходного состояния ПОЛ и активности антиоксидантных защитных ферментов у 61 больного в состоянии декомпенсации выявлено, что уже в дебюте ИЗСД имеет место активация процессов ПОЛ в мембранах эритроцитов, о чем свидетельствуют увеличение содержания МДА и повышенный уровень ГП по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц. Наряду с этим отмечено снижение резистентности мембран эритроцитов (по АГ). Выявлено достоверное снижение активности антиоксидантных защитных ферментов (табл. 2).

Выявленная нами активация ПОЛ уже в дебюте заболевания позволила предложить для

Таблица 2

Показатели ПОЛ и антиоксидантных ферментов в эритроцитах у здоровых лиц и у больных с впервые выявленным ИЗСД в состоянии декомпенсации ($M \pm m$)

Группа обследованных	ГП, отн.ед./10 ⁶ клеток	МДА, нм./10 ⁶ клеток	АГ, %	СОД, ед. на 1 г Hb	ГЛП, ед. на 1 г Hb
Здоровые лица (n = 16)	1,19 ± 0,04	1,10 ± 0,09	1,18 ± 0,10	33,0 ± 1,37	1,12 ± 0,07
Больные (n = 61)	1,47 ± 0,08*	1,63 ± 0,16**	1,91 ± 0,13*	26,8 ± 1,89*	0,88 ± 0,09*

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

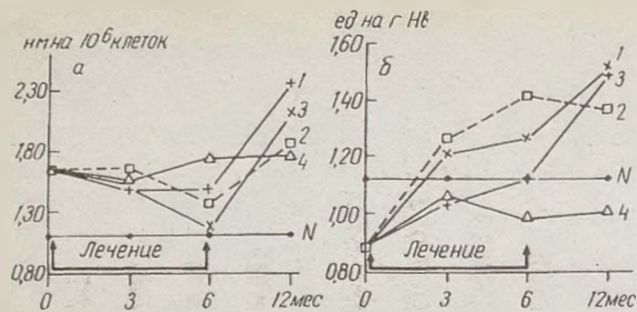


Рис. 1. Динамика уровня МДА (а) и активности ГЛП (б) на фоне различных методов лечения.

Здесь и на рис. 2: 1-4 — группы больных; N — норма.

коррекции имеющихся нарушений применение антиоксидантов, в частности α -токоферола ацетата и никотинамида.

При сравнении эффективности различных методов лечения были получены следующие результаты.

Показатели ПОЛ. ГП. Исходно повышенный уровень ГП практически нормализовался в 1-й и 3-й группах ($1,21 \pm 0,07$ и $1,02 \pm 0,06$ отн. ед. на 10^6 клеток; $p < 0,05$) через 3 мес лечения. К 6-му месяцу лечения уровень ГП полностью нормализовался ($1,01 \pm 0,07$ отн. ед. на 10^6 клеток) у больных 2-й группы и продолжал снижаться ($0,96 \pm 0,06$ отн. ед. на 10^6 клеток) у больных 3-й группы. В 4-й группе изменения уровня ГП носили неустойчивый характер.

Через 6 мес после окончания лечения антиоксидантами уровень ГП в этих группах повысился ($p < 0,05$).

МДА. Из всех групп больных, получавших комбинированную терапию, исходно повышенный уровень МДА максимально приблизился к нормальному значению только у больных 3-й группы через 6 мес лечения и был достоверно ниже по сравнению с больными 4-й группы ($p < 0,05$). Однако после окончания курса лечения уровень МДА вновь резко возрос (рис. 1, а).

В 4-й группе уровень МДА оставался неизменно высоким в течение всего периода наблюдения.

АГ. При первичном обследовании уровень АГ достоверно превосходил нормальные значения (см. табл. 2). Нормализация показателя на фоне проведенного лечения получена у больных в 1-й и 3-й группах к 6-му месяцу лечения. Во 2-й группе также произошло достоверное снижение уровня АГ к 6-му месяцу лечения, хотя показатель и не достиг нормального значения ($p < 0,1$). В 4-й группе изменения уровня АГ не были достоверными ($p > 0,1$).

После окончания приема препаратов к 12-му месяцу наблюдения нормальный уровень АГ ($1,14 \pm 0,09\%$) сохранился только у больных 1-й группы.

Показатели активности антиоксидантных защитных ферментов. СОД. Выявленная нами исходно достоверно сниженная по сравнению со здоровыми лицами активность фермента нормализовалась через 3 мес лечения и оставалась на стабильно высоком уровне до окончания лече-

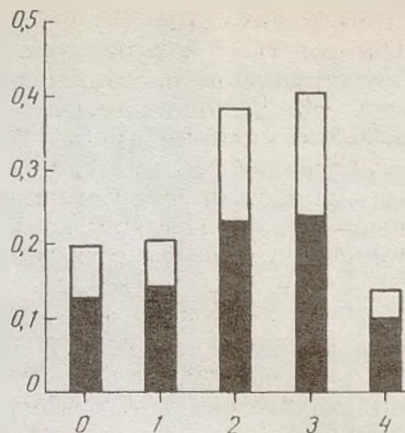


Рис. 2. Базальный (темная часть столбика) и стимулированный (светлая часть столбика) уровень С-пептида через 6 мес на фоне различных методов лечения.

Норма базального уровня $0,59 \pm 0,05$ нмоль/л. стимулированного — $1,6 \pm 0,13$ нмоль/л.

ния только у больных 3-й группы. Аналогичные данные получены у больных 2-й группы, у которых показатель ($31,95 \pm 2,01$ ед. на 1 г Hb) максимально приблизился к нормальному значению через 6 мес лечения. В 1-й группе активность СОД возросла ($30,97 \pm 1,87$ ед. на 1 г Hb) в наименьшей степени. После отмены антиоксидантных препаратов активность во всех группах начала снижаться. В 4-й группе изменения активности СОД носили неустойчивый характер.

ГЛП. У больных 2-й и 3-й групп активность ГЛП нормализовалась уже через 3 мес лечения и имела тенденцию к постепенному возрастанию в течение всего периода лечения. У больных 1-й группы нормализация была достигнута только к 6-му месяцу лечения, в то же время у больных 4-й группы активность ГЛП оставалась на исходно низком уровне в течение всего периода наблюдения (рис. 1, б).

Состояние остаточной секреции β -клеток. Базальный уровень С-пептида. Исходно сниженный уровень базального С-пептида ($0,13 \pm 0,03$ нмоль/л) максимально увеличился к 6-му месяцу лечения во 2-й и 3-й группах ($0,23 \pm 0,04$ и $0,24 \pm 0,05$ нмоль/л; $p < 0,05$). В 1-й группе уровень С-пептида существенно не изменился, сохраняя исходное значение, а в 4-й группе наблюдалась тенденция к дальнейшему его снижению ($0,09 \pm 0,04$ нмоль/л). Через 6 мес после окончания лечения отмечена различная скорость снижения уровня С-пептида практически во всех группах.

Стимулированный уровень С-пептида. При стимулировании секреции С-пептида стандартным завтраком через 3 мес лечения наметилась тенденция к повышению уровня показателя, однако достоверное увеличение получено через 6 мес лечения во 2-й и 3-й группах по сравнению с исходным значением ($p < 0,05$) (рис. 2).

Нами был проведен сравнительный анализ динамики уровня стимулированного С-пептида на фоне лечения комбинацией антиоксидантов (3-я группа) и при традиционной инсулинотерапии (4-я группа). При этом было выявлено стабильное его увеличение (от $0,2 \pm 0,04$ до $0,41 \pm 0,06$ нмоль/л) в 3-й группе и, напротив,

его неуклонное снижение (от $0,2 \pm 0,04$ до $0,14 \pm 0,02$ нмоль/л) в 4-й группе (рис. 3).

После отмены комбинированной терапии, к 12-му месяцу наблюдения выявлена тенденция к снижению уровня стимулированного С-пептида во всех группах больных.

Таким образом, наши данные свидетельствуют о защитном действии никотинамида (а также его сочетания с витамином Е) на остаточную секрецию β -клеток, что подтверждает повышение базального и стимулированного уровня С-пептида у больных этих групп. В то же время в группе больных, получавших только инсулинотерапию, выявляется дальнейшее угасание остаточной секреции β -клеток.

НbA_{1c}. В результате лечения уровень НbA_{1c} достоверно снизился у больных всех групп уже к 3-му месяцу и продолжал быстро снижаться к 6-му месяцу наблюдения. При этом наилучшие показатели получены во 2-й ($6,1 \pm 0,4\%$) и в 3-й ($6,3 \pm 0,3\%$) группах к 6-му месяцу лечения. Эти показатели отличаются от исходных с высокой достоверностью ($p < 0,001$).

Значительное снижение уровня НbA_{1c} ($6,7 \pm 0,4\%$; $p < 0,005$) отмечено также в 1-й группе.

В 4-й группе также отмечалась хорошая компенсация углеводного обмена через 3 и 6 мес лечения ($7,5 \pm 0,6\%$), однако это самый высокий показатель среди всех групп обследованных больных.

Нами выявлена отрицательная корреляционная зависимость ($r = -0,33$) между уровнем НbA_{1c} и активностью ГЛП.

После окончания курса лечения, к 12-му месяцу наблюдения отмечено быстрое повышение уровня НbA_{1c} во всех группах больных.

Потребность в инсулине. Потребность в инсулине уменьшилась во всех группах больных уже к 3-му месяцу лечения, а к 6-му месяцу наблюдалось ее дальнейшее снижение. При этом наиболее заметные изменения произошли у больных 3-й группы — $0,24 \pm 0,05$ ЕД/кг (по сравнению с исходным значением $0,62 \pm 0,04$ ЕД/кг, указанное снижение является достоверным: $p < 0,01$).

Клиническая ремиссия. В 1-й группе (лечение α -токоферола ацетатом) была достигнута полная клиническая ремиссия сроком 4,5 мес у 1 больного. В группе больных, леченных никотинамидом, клиническая ремиссия наблюдалась у 3 больных на протяжении 2, 6 и 8 мес; среди больных, получавших комбинированное лечение никотинамидом и витамином Е, ремиссия наблюдалась у 4 человек в течение 2, 2, 3 и 6 мес соответственно. Частичная ремиссия была получена у 33, 55, 67 и 17% больных в 1, 2, 3 и 4-й группах соответственно.

Важно отметить, что длительное применение никотинамида и α -токоферола ацетата не сопровождалось какими бы то ни было побочными эффектами.

Наилучшие результаты, характеризующие клиническое течение, гормонально-метаболические маркеры и функциональное состояние сохранившихся β -клеток у больных с впервые выявленным ИЗСД, получены в группе больных, находившихся на комплексном лечении инсулином, никоти-

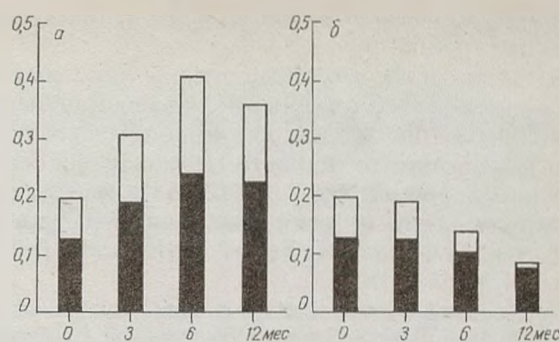


Рис. 3. Динамика базального (темная часть столбика) и стимулированного (светлая часть столбика) уровня С-пептида в течение всего периода наблюдения в 3-й (а) и 4-й (б) группах.

намидом и витамином Е. Именно в этой группе число больных с ремиссией было достоверно выше, чем в других группах [полная ремиссия была достигнута у 33% больных, частичная — у 67%; стимулированный уровень С-пептида через 6 мес лечения ($0,41 \pm 0,06$ нмоль/л) достоверно ($p < 0,01$) превышал аналогичный показатель у больных в 4-й группе ($0,14 \pm 0,02$ нмоль/л)]. В 3-й группе были зарегистрированы минимальный уровень продуктов ПОЛ (ГП и МДА) и нормализация резистентности мембран эритроцитов, равно как и наибольшая активность СОД и ГЛП.

Необходимо отметить, что в 4-й группе больных состояние ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов практически не менялись в течение всего времени исследования независимо от явного улучшения показателей углеводного обмена. Мы не выявили существенного влияния компенсации углеводного обмена на содержание продуктов ПОЛ (ГП и МДА). Так, в группе больных, получавших только инсулинотерапию, несмотря на снижение уровня НbA_{1c} до 7,5%, показатели ГП и МДА остались практически на прежнем высоком уровне. Наши данные согласуются с исследованиями ряда авторов [2, 6, 10]. Кроме того, в 4-й группе больных отмечено неуклонное снижение уровня базального и стимулированного С-пептида в течение всего периода наблюдения (12 мес).

Включение в проводимую инсулинотерапию антиоксидантных препаратов позволило добиться более полной компенсации углеводного обмена, которая, по-видимому, оказала существенное положительное влияние на активность антиоксидантных ферментов (СОД, ГЛП).

Ряд исследований также подтверждает положительное влияние компенсации углеводного обмена на состояние антиоксидантных ферментов [2, 21].

Повышение активности защитных ферментов произошло, вероятно, за счет снижения их неферментативного гликозилирования [11, 12], что в свою очередь способствовало нормализации уровня первичных и вторичных продуктов ПОЛ. Эти изменения благотворно влияли на функциональное состояние β -клеток. Мы получили достоверное увеличение базального и стимулированного уровня С-пептида во 2-й и 3-й группах

больных через 6 мес лечения по сравнению с другими группами.

Показательно, что после отмены никотинамида и α -токоферола вновь наблюдалось повышение содержания продуктов липидной перекисидации и снижение активности одного из основных защитных ферментов — СОД. И, вероятно, как результат — синхронное снижение (по уровню С-пептида) функциональной активности β -клеток (см. рис. 3, 4).

Исходя из этого, можно рекомендовать в терапевтической дозировке более длительный прием указанных препаратов. Существенных побочных эффектов не наблюдалось даже при таких высоких дозах, как 3200 мг/сут [13]. Вполне допустимо также применение никотинамида в дозах до 3 г/сут [18].

Выводы

1. У больных с впервые выявленным ИЗСД уже в дебюте заболевания (продолжительность от 1 до 10 мес) повышается содержание продуктов ПОЛ и синхронно снижается активность таких антиоксидантных ферментов (АОФ), как СОД и ГЛП. На фоне компенсации углеводного обмена при помощи только инсулинотерапии не происходит нормализации ПОЛ и АОФ.

2. Лечение больных ИЗСД инсулином в комбинации с антиоксидантными препаратами, в частности α -токоферола ацетатом в дозе 10 мг/кг (600–800 мг/сут) или никотинамидом в дозе 20 мг/кг (1200–1800 мг/сут), в течение 6 мес не дает полной нормализации показателей ПОЛ и АОФ. Максимальный лечебный эффект получен при сочетанном использовании инсулина, никотинамида и α -токоферола ацетата. Устойчивый эффект отмечен при применении указанных препаратов уже через 3 мес, максимальный — к 6-му месяцу лечения.

3. После отмены антиоксидантов вновь активизируются процессы ПОЛ, что способствует снижению остаточной функции β -клеток (оцениваемой по уровню С-пептида), увеличению потребности в инсулине. Это свидетельствует о протекторном действии антиоксидантов на остаточную функцию β -клеток.

4. Высокие дозы никотинамида (1200–1800 мг/сут) и витамина Е (600–800 мг/сут) в течение 6 мес использования в комбинации с инсулином не давали побочных эффектов у обследованных больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абакумов Г. З., Бушма М. И., Лукиенко П. И. // *Вопр. мед. химии.* — 1988. — № 1. — С. 39–41.
2. Боднар П. И., Приступюк А. М. // *Клин. мед.* — 1984. — Т. 62, № 8. — С. 98–101.

3. Владимирев Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М., 1972.
4. Гаврилов В. Б., Мишкорудная М. И. // *Лаб. дело.* — 1983. — № 3. — С. 33–36.
5. Дмитриев Л. Ф., Верховский М. О. // *Биохимия.* — 1990. — Т. 55, № 2. — С. 2025–2030.
6. Ефимов А. С. // *Пробл. эндокринолог.* — 1985. — № 5. — С. 55–59.
7. Ланкин В. З., Гуревич С. М., Котельцева Н. В. // *Вопр. мед. химии.* — 1976. — № 3. — С. 392–395.
8. Обросова И. Г., Великий Н. Н., Ефимов А. С. // *Пробл. эндокринолог.* — 1988. — Т. 34, № 1. — С. 74–80.
9. Туркина Т. И., Марченко Л. Ф., Зезеров А. Е. // *Там же.* — 1991. — Т. 37, № 4. — С. 13–15.
10. Arai K., Iizuka S., Tada Y. // *Biochim. biophys. Acta.* — 1987. — Vol. 924. — P. 292–296.
11. Arai K., Shiro M. // *J. biol. Chem.* — 1987. — Vol. 262, N 35. — P. 16969–16972.
12. Bendich A., Machlin L. J. // *Amer. J. clin. Nutr.* — 1988. — Vol. 48. — P. 612–619.
13. Fridovich I. // *Accounts chem. Res.* — 1972. — Vol. 5, N 10. — P. 321–326.
14. Kroncke K. -D., Funda J., Berschick B. // *Diabetologia.* — 1991. — Vol. 34. — P. 232–238.
15. LeDoux S. P., Hall C. R., Forbes P. M. // *Diabetes.* — 1988. — Vol. 37. — P. 1015–1019.
16. Mandrup-Poulsen T., Corbett J. A., McDaniel M. L. // *Diabetologia.* — 1993. — Vol. 36. — P. 470–473.
17. Pociot F., Reimers J. I., Andersen H. U. // *Ibid.* — N 6. — P. 574–576.
18. Pozzilli P. // *Bull. IDF.* — 1990. — Vol. 35, N 2. — P. 44–46.
19. Radones J., Fengler E., Burcle A. // *European Association for the Study of Diabetes. Annual Meeting, 29-th.* — Istanbul, 1993. — N A61. — P. 227.
20. Tho L. L., Candlish J. K., Thai A. C. // *Ann. Clin. Biochem.* — 1988. — Vol. 25. — P. 426–431.
21. Uchigata Y., Yamamoto H., Nagai H. // *Diabetes.* — 1983. — Vol. 32. — P. 316–318.
22. Vague P., Viallet B., Lissmann-Vague V. // *Lancet.* — 1987. — Vol. 1. — P. 619–620.
23. Vague P., Picq R., Bernal M. // *Diabetologia.* — 1989. — Vol. 32. — P. 316–321.

Поступила 29.06.94

I. I. Dedov, V. A. Gorelysheva, O. M. Smirnova, G. A. Romanovskaya, I. K. Filippov — EFFECTS OF ANTIOXIDANTS ON LIPID PEROXIDATION AND β -CELL FUNCTION IN PATIENTS WITH NEWLY DETECTED INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

Summary. Sixty-one patients with newly detected insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) and 16 normal subjects were examined. Levels of glycemia, HbA_{1c}, basal and stimulated C-peptide, insulin requirement, and lipid peroxidation (LPO) were assessed before and 3, 6, and 12 months after the follow-up was started. Activation of lipid peroxidation detected as early as at the debut of the disease permitted the authors to propose antioxidants, α -tocopherol acetate and nicotinamide, among other agents, for the correction of the disorders detected. The best results characterizing the clinical course, hormonal and metabolic markers, and function of the intact β -cells in patients with newly detected IDDM were observed in the group of patients treated with insulin, nicotinamide, and vitamin E. The number of remissions was reliably higher in this group of patients in comparison with other groups: complete remission was attained in 33%, partial in 67% of patients; stimulated C-peptide level 6 months after treatment (0.41 ± 0.06 nmol/liter) was reliably ($p < 0.01$) higher than in group IV (0.14 ± 0.02 nmol/liter). In group III the minimal levels of LPO products (hydroperoxides and malonic dialdehyde) and normalization of red cell membrane resistance were observed, as well as the highest activities of superoxide dismutase and glutathion peroxidase.