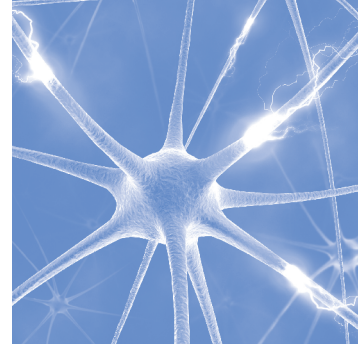


Новые возможности в профилактике прогрессирования диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом типа 2*



Ф.Е. Шадричев¹,
Н.Н. Григорьева¹,
В.В. Рахманов²

¹ СПб ГБУЗ «ГКДЦ № 1» Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр

² ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России

Несмотря на достижения современной офтальмологии, диабетическая ретинопатия и макулярный отек остаются основными причинами слепоты у людей трудоспособного возраста в экономически развитых странах. Понимание того, что все методы лечения клинически значимых форм диабетического поражения сетчатки обладают серьезными побочными эффектами, которые могут оказывать значительное влияние на зрительные

функции, стимулирует постоянный поиск новых способов профилактики развития и прогрессирования диабетической ретинопатии и макулярного отека. В настоящее время единственное терапевтическое средство, показавшее высокую эффективность в предотвращении прогрессирования диабетических поражений сетчатки в нескольких крупных многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях, – это фенофибрат.

Ключевые слова:

фенофибрат, дислипидемия, ретинопатия, PPAR- α , NF κ B, VEGF, VCAM-1, ICAM-1

New opportunities in prevention of progression of a diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus type 2

F. E. Shadrachev¹, N. N. Grigoryeva¹, V. V. Rakhmanov²

¹ St.-Petersburg Territorial Diabetes Center

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

In spite of advances in modern ophthalmology, the diabetic retinopathy and diabetic macular edema – the main reasons for a ablespia of working age people in economically developed countries. Understanding of that all treatment mode of clinically significant diabetic forms of a retina damage possess serious adverse events can have considerable impact on visual

functions, stimulates a continuous search of new ways of prevention of development and progressing of a diabetic retinopathy and macular edema.

Now the only therapeutic which had shown high efficiency in prevention of progressing of diabetic damages of a retina in several large multicentre placebo-controlled researches is fenofibrate.

Key words:

fenofibrate, dyslipidemia, retinopathy, PPAR- α , NF κ B, VEGF, VCAM-1, ICAM-1

Снижение зрения при диабетическом поражении сетчатки может происходить вследствие трех основных причин: изменений в центральных отделах сетчатки (макулопатии), последствий развития сосудистой и соединительнотканной пролиферации (кровоизлияний в стекловидное тело и тракционной отслойки сетчатки). В основе этих изменений лежит множество патологических процессов, из которых ключевыми считают гипоксию, оксидативный стресс, дисфункцию эндотелия и воспалительную реакцию. Все это ведет к нарушению сосудистой проницаемости и выбросу ряда ростовых факторов. Рассматривая патогенез диабетической ретинопатии (ДР), нельзя не отметить и роль нейропатии. В литературе имеется ряд работ, свидетельствующих

о ранних функциональных нарушениях сетчатки, определяемых с помощью электрофизиологических и психофизических тестов и появляющихся до каких-либо офтальмоскопических признаков ДР, что говорит о вовлечении в патологический процесс невральнй части сетчатки и зрительного анализатора [3, 39].

При тяжелых формах диабетического поражения глазного дна (препролиферативной и пролиферативной ретинопатии) в течение последних десятилетий успешно применяется лазерная коагуляция сетчатки – самый эффективный на сегодняшний день способ предотвращения слепоты из имеющихся в арсенале современной офтальмологии. С появлением методов интравитреального введения ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста

* Статья опубликована в журнале: Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 3. – С. 51–57.
<http://endocrine-nmo.geotar.ru>.

(VEGF – vascular endothelial growth factor) и кортикостероидов их стали сочетать с различными вариантами лазерных вмешательств. Интравитреальные инъекции значительно повышают шансы на сохранение зрения у больных с ДР и макулярным отеком (МО), но не могут рассматриваться в настоящее время как изолированная терапия.

Также необходимо помнить, что даже в случаях своевременного выявления патологических изменений и начала лечения нередко состояние сетчатки продолжает ухудшаться, и ожидаемого эффекта терапии нет или же он нестойкий (особенно при декомпенсированном течении диабета). Именно поэтому диабетические поражения сетчатки (пролиферативная ДР и МО) продолжают оставаться основной причиной слепоты среди людей трудоспособного возраста в экономически развитых странах и третьей по частоте причиной понижения зрения у людей старше 65 лет (после возрастной макулодистрофии и глаукомы). Понимание того, что и лазерная коагуляция сетчатки, и интравитреальные инъекции, весьма дорогостоящие методы лечения, обладают серьезными побочными эффектами, которые могут оказывать значительное влияние на зрительные функции, стимулирует поиск новых способов профилактики развития клинически значимых изменений сетчатки диабетического генеза.

Для профилактики прогрессирования диабетической ретинопатии в мировой врачебной практике достаточно давно используется фенофибрат – препарат из группы агонистов PPAR- α (*Peroxisome Proliferator Activate Receptor- α* – пероксисом пролифератор-активирующие α -рецепторы). Назначение фенофибрата позволяет улучшать показатели липидного обмена: снижать уровень триглицеридов (ТГ) и повышать липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Однако данные, полученные в двух крупномасштабных исследованиях FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* – исследование влияния фенофибрата на уменьшение случаев осложнений диабета) и ACCORD-Eye (*Action to Control Cardiovascular Risk Diabetes Eye* – офтальмологическая часть исследования мероприятий по контролю за сердечно-сосудистыми рисками при диабете) показали новые возможности фенофибрата по снижению рисков различных макро- и микрососудистых осложнений сахарного диабета типа 2 (СД2), в первую очередь ДР [2, 25, 26]. Данные исследования показали положительное влияние фенофибровой кислоты (активного метаболита фенофибрата) на течение ДР, проявившееся в уменьшении прогрессирования ретинопатии и потребности в лазерной коагуляции сетчатки, что и позволило рекомендовать этот препарат к использованию для данной категории больных.

В настоящее время становится очевидным, что эффективность фенофибрата, используемого в качестве гиполипидемического средства, обусловлена множеством других, негиполипидемических механизмов, которые до сих пор остаются не до конца понятными, что вызывает интерес у многих исследователей и способствует продолжению поиска в этом направлении. Теоретически другие агонисты рецепторов PPAR- α , кроме фенофибрата, также

могут оказывать положительное влияние при ДР, однако на сегодня значительный эффект был продемонстрирован только для фенофибровой кислоты.

PPAR – один из подтипов рецепторов клеточного ядра, активируемых пролифератором пероксисом, относится к суперсемейству стероидных рецепторов. Различают подтипы α , β/δ , γ . Собрано большое количество доказательств участия этих трех изоформ рецептора PPAR в патогенезе сахарного диабета, ожирения, дислипидемии и воспаления [1, 32]. В ряде клинических исследований была установлена эффективность фибратов в снижении циркулирующих маркеров воспаления, а также в замедлении прогрессирования атеросклеротических поражений в коронарных артериях. Способность рецепторов PPAR- α опосредованно уменьшать выраженность симптомов метаболического синдрома (таких как висцеральное ожирение, резистентность к инсулину, атерогенная дислипидемия и воспаление) свидетельствует о том, что PPAR- α могут быть полезными в профилактике и лечении СД2 и связанных с ним осложнений [32].

В качестве ядерных рецепторов они обеспечивают лиганд-зависимую регуляцию транскрипции через центральный ДНК-связывающий домен, который реагирует с определенными сайтами в специфических генах. Естественные лиганды для PPAR- α – жирные кислоты и их производные, а также продукты липолиза липопротеинов [50]. PPAR- α регулирует экспрессию генов, кодирующих белки, участвующие в липидном метаболизме, β -окислении жирных кислот, углеводном обмене.

Гиполипидемические механизмы действия фенофибрата

Длительное время фенофибрат использовался в первую очередь как препарат для лечения гипертриглицеридемии. При этом он оказывал в разной степени положительное влияние на все составляющие липидного профиля: уменьшал количество общего холестерина (ОХ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), повышал уровень аполипопротеина А-1 (АпоА-1) и ЛПВП и снижал концентрацию мелких плотных фракций ЛПНП и аполипопротеина В [42].

Говоря о возможном гиполипидемическом механизме влияния фенофибрата на состояние сетчатки, нельзя не отметить, что в исследованиях FIELD и ACCORD-Eye благоприятные эффекты фенофибрата на течение ДР не были связаны с его влиянием на уровень сывороточных липопротеинов [2, 25, 26]. Другие исследователи указывают на иные потенциальные возможности фибратов вмешиваться в липидный метаболизм [44, 48]. Нельзя исключить, что способность фенофибрата регулировать качественные свойства липопротеинов, т.е. снижать количество остаточных и малых плотных частиц, а также холестерина ЛПНП, может оказывать влияние на его эффективность. Также положительное влияние фенофибрата на состояние сетчатки больных СД2 может быть связано с его способностью повышать уровень АпоА-1. Необходимо заметить, что в патогенезе ДР более важными могут оказаться механизмы, регулирующие транспорт липидов

в сетчатку, а не их сывороточные уровни [44]. В сетчатке пациентов с диабетом повышена экспрессия ApoA-1, который является ключевым фактором транспорта липидов в сетчатке, предотвращающим их депонирование и липотоксичность, а также выполняющим роль мощного сквенджера активных форм кислорода. Следовательно, ApoA-1 может играть важную роль в защите сетчатки от оксидативного стресса. Полученные данные позволили исследователям выдвинуть гипотезу, что повышенное содержание ApoA-1 в сетчатке у пациентов с сахарным диабетом (СД) является защитным механизмом. В этом случае пациенты со сниженной выработкой ApoA-1 в сетчатке в большей степени подвержены риску отложения липидов («твердых» экссудатов) и повреждению сетчатки вследствие оксидативного стресса. Было показано, что фенофибровая кислота повышает транскрипцию гена ApoA-1 в печени, макрофагах и фибробластах, но проявляется ли данный эффект в сетчатке, пока неизвестно [48].

Кроме этого, очевидно, что существуют и другие механизмы, не связанные с воздействием на липиды, посредством которых фенофибрат предотвращает или купирует развитие и прогрессирование ДР.

Негиполипидемические механизмы

Участие в метаболизме глюкозы

Установлено, что PPAR- α играют важную роль в гомеостазе глюкозы [27]. Экспрессия ферментов – глицерин-3-фосфатдегидрогеназы (ГФДГ) и глицеринкиназы, а также транспортеров глицерина – аквапоринов 3 и 9, зависит от PPAR- α [41]. Дефицит ГФДГ у мыши и человека приводит к гипогликемии, что подчеркивает важную роль глицерина как субстрата для синтеза глюкозы. В экспериментальных исследованиях было показано, что использование агонистов PPAR- α у мышей с ожирением или тяжелой резистентностью к инсулину и липоатрофией улучшает чувствительность к инсулину, снижает уровень глюкозы и в некоторых случаях – уровень инсулина в крови. Устранение резистентности к инсулину, вероятно, связано со способностью агонистов PPAR- α стимулировать клиренс жирных кислот (ЖК) из инсулиночувствительных органов [19, 28]. Интересно, что активация PPAR- α в β -клетках панкреатических островков также повышает активность окисления ЖК в поджелудочной железе и усиливает глюкозо-индуцированную секрецию инсулина, что позволяет предполагать защитную роль активации PPAR- α для панкреатических островков от поражения вследствие липотоксичности [32]. Эти наблюдения объясняют повышенный интерес к пока еще не подтвержденной гипотезе о том, что активация PPAR- α способна предотвратить или замедлить прогрессирование преддиабетического состояния инсулинорезистентности с исходом в развитие СД2. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что активация PPAR- α в скелетных мышцах переключает пути утилизации субстрата от глюкозы к ЖК [32]. Однако данные о влиянии фибратов противоречивы: лишь в нескольких клинических исследованиях сообщалось об улучшении гомеостаза глюкозы в результате применения фибрата [32]. Напротив, исследование FIELD не выявило какого-либо влияния фено-

фибрата на показатели метаболизма глюкозы у пациентов с диабетом [26]. Результаты FIELD свидетельствуют о том, что эффекты фибратов на гомеостаз глюкозы могут быть видоспецифическими.

Противовоспалительный эффект

Противовоспалительный эффект фенофибрата может реализовываться в разных направлениях. Агонисты PPAR- α подавляют экспрессию белков острой фазы воспаления: С-реактивного белка, а также фибриногена и амилоида А плазмы (SAA). На транскрипционном уровне это можно объяснить повышением ингибиторного белка I κ B α при активации PPAR- α . Связывание I κ B α с субъединицей p50 ядерного фактора κ B (NF κ B – Nuclear Factor κ B) приводит к его инактивации и подавлению проникновения этого провоспалительного транскрипционного фактора в ядро. В результате снижается транскрипция генов, участвующих в воспалительном ответе. Кроме этого активация PPAR- α приводит к уменьшению уровня NF κ B [1, 14, 29]. Важнейшим звеном подавления воспаления является снижение концентрации в плазме провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерферона- γ , интерлейкина-6 (ИЛ-6). Наблюдаемые при активации PPAR- α эффекты обусловлены взаимодействием этого рецептора с другими транскрипционными факторами (NF κ B, белком-активатором – AP-1) [33]. Активация PPAR- α в Т-клетках снижает продукцию интерферона- γ и интерлейкина-2 (ИЛ-2) [23]. В гладкомышечных клетках такая активация рецептора приводит к подавлению ИЛ-1 β -индуцированной экспрессии циклооксигеназы-2 (COX-2) через сигнальные пути NF κ B и AP-1 [45]. Противовоспалительный эффект фенофибрата в отношении ангиотензина II – индуцирующего воспалительный ответ в гладкомышечных клетках, опосредован через TLR4-зависимый путь. Он воздействует на эффекторные молекулы TLR4-зависимого пути: индуцированный интерфероном- γ белок 10, протеинкиназу C, NF κ B. Кроме этого фенофибрат снижает уровень индуцированных ангиотензином II провоспалительных медиаторов: TLR4, MMP-9, ФНО- α [22].

Влияние фенофибрата на эндотелий, сосудистую стенку, ангиогенез и оксидативный стресс

Механизм влияния фенофибровой кислоты на эндотелий, сосудистую стенку и ангиогенез очень разнообразен и реализуется как через активацию PPAR- α , так и через PPAR- α -независимые эффекты. Существенное влияние на сосудистый тонус и сосудистую проницаемость оказывают эндотелин-1 (ЭТ-1) и оксид азота (NO). Активация PPAR- α приводит к угнетению тромбин-индуцированной продукции эндотелина-1 через ингибирование сигнального пути, связанного с белком-активатором-1, а также к подавлению индукции ЭТ-1 в эндотелиальных клетках окисленными липопротеинами низкой плотности [12, 35]. В отношении влияния фенофибрата на продукцию NO в литературе имеются противоречивые данные. С одной стороны, активация PPAR- α приводит к повышению экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS)

и продукции NO [18]. С другой стороны, активация этих рецепторов в мышинных макрофагах приводит к подавлению экспрессии индуцируемой NO-синтазы (iNOS), которая в значительно большей степени участвует в продукции NO, чем eNOS [10]. Поскольку NO, продуцируемый эндотелиальными клетками, может подавлять цитокин-индуцируемую активность NFκB и тем самым ослаблять воспалительную реакцию в них, а также снижать экспрессию ряда молекул адгезии, снижение его выработки за счет подавления экспрессии индуцируемой iNOS может значительно усиливать эндотелиальную дисфункцию. С другой стороны, именно NO ответственен за разрыв контактов между эндотелиальными клетками, а значит, способствует миграции эндотелиальных клеток.

Активаторы PPAR-α подавляют экспрессию молекул адгезии сосудистого эндотелия первого типа (VCAM-1 – *Vascular Cell Adhesion Molecule*), индуцированную провоспалительными цитокинами (ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-6), через NFκB-сигнальный путь [49].

Механизм наблюдаемого снижения продукции других молекул адгезии при активации PPAR-α пока не совсем ясен. Наблюдаемое снижение уровня межклеточных молекул адгезии первого типа (ICAM-1 – *Intracellular Adhesion Molecule-1*) в плазме у пациентов, получающих фенофибрат, может быть обусловлено изменением уровня липидов, а не прямым действием активаторов PPAR-α [30]. Эффект подавления экспрессии молекул адгезии в клетках сосудистого эндотелия может использоваться в профилактике лейкостаза (нарушения адгезии лейкоцитов к эндотелию), играющему важную роль в патогенезе пролиферативной ДР [43].

Известно, что адгезия лимфоцитов к ICAM-1 вызывает изменение межклеточного пространства подобно гистамину или VEGF. ICAM-1 играет важную роль в регуляции нескольких внутриклеточных сигнальных путей, а также в миграции лейкоцитов через эндотелий. Стимулируя АМФ-активируемый протеинкиназный путь (АМФПК-путь), ICAM-1 приводит к фосфорилированию eNOS, что влечет за собой увеличение уровня NO и повышение миграции лейкоцитов через эндотелий посредством фосфорилирования эндотелиального кадгерина (VEC). В то же время активация eNOS может приводить к быстрой инактивации VEC тирозинфосфатазы посредством прямого нитрозилирования [34].

Хотя во многих исследованиях указывается на роль NO в угнетении миграции лейкоцитов через снижение продукции молекул адгезии [11, 24], существуют работы, в которых приводятся данные о повышении сосудистой проницаемости и миграции лейкоцитов при малых концентрациях NO [1, 21]. Некоторые окисленные фосфолипиды могут активировать PPAR-α в эндотелиальных клетках, вызывая повышение экспрессии в них фактора хемотаксиса для моноцитов (MCP-1 – *Monocyte Chemoattractant Protein 1*) и ИЛ-8, тем самым обеспечивая провоспалительный эффект [31]. В то же время экспрессия MCP-1 в эндотелии, индуцированная С-реактивным белком, подавляется синтетическими активаторами PPAR-α [40].

Активация PPAR-α приводит к снижению экспрессии редуцированной формы никотинамиддинуклеотидфосфатоксидазы – фермента, генерирующего супероксид в эндотелиальных клетках. С другой стороны, такая активация приводит к повышению экспрессии супероксиддисмутазы (СОД) – фермента, связывающего свободные радикалы [20, 43]. Помимо этого активация PPAR-α-рецепторов вызывает экспрессию и активацию другого антиоксидантного энзима – глутатионпероксидазы (ГПО). Активация этих энзимов – СОД и ГПО, приводит к снижению количества окисленных форм ЛПНП [43].

Экспрессия матричных металлопротеиназ в макрофагах, эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках стимулируется воспалительными цитокинами (ИЛ-1, ФНО-α, окисленными липопротеинами). При активации PPAR-α происходит подавление экспрессии матричных металлопротеиназ, в частности MMP 9. Этот эффект может быть обусловлен повышением уровня NO, что приводит к понижению стабильности мРНК MMP 9 [13]. Кроме этого при активации PPAR-α происходят подавление пролиферации гладкомышечных клеток посредством влияния на клеточный цикл и стимуляция апоптоза в них через p38MAPK-зависимый путь (p38 митоген-активированной протеинкиназы). Также происходит усиление апоптоза в ФНО-α- или интерферон-γ-активированных макрофагах, что, вероятно, обусловлено подавлением антиапоптозного NFκB-сигнального пути [15].

Активаторы PPAR-α ингибируют пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, а также индуцируют их апоптоз. Показано, что фибраты подавляют экспрессию гена Flk/KDR рецепторов VEGFR-2 через угнетение связи транскрипционного фактора Sp1 с промоторной зоной этого гена [17, 36, 47]. Кроме этого активирование PPAR-α приводит к снижению уровня VEGF и повышению уровня тромбоспондина-1, являющегося естественным ингибитором ангиогенеза [6]. Также воздействие на VEGF может быть опосредовано через ингибирование индуцируемого гипоксией фактора-1α (HIF-1α – *Hypoxia-Inducible Factor-1α*) [8].

Фенофибрат приводит к подавлению VEGF- и FGF2-индуцированной пролиферации эндотелиальных клеток, а также подавляет VEGF-индуцированную миграцию эндотелиальных клеток [38]. Кроме антипролиферативной активности, лиганды PPAR-α вызывают дозозависимое повышение апоптоза эндотелиальных клеток и в высокой концентрации – остановку клеточного цикла в фазе G0/G1 [47]. Однако имеются данные, что фенофибрат может также повышать выживаемость эндотелиальных клеток в условиях увеличенной концентрации глюкозы. Подавление апоптоза эндотелиальных клеток при применении фенофибрата обусловлено воздействием на АМФПК-путь, независимый от PPAR-α. Активация этого сигнального пути в эндотелиальных клетках приводит также к фосфорилированию eNOS и повышению концентрации NO, что, в свою очередь, приводит к подавлению цитокин-индуцированной активности NFκB и снижению экспрессии молекул адгезии [1, 37].

Идентификация ростового фактора дифференцировки 15 (GDF15), опосредующего эффекты фенофибрата на эндотелий не через активацию PPAR-α, также служит

подтверждением существования PPAR- α -независимого действия фенофибровой кислоты на эндотелиальные клетки [4]. Фенофибрат может снижать продукцию ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1 – Plasminogen activator inhibitor type 1) через сигнальный путь, связанный с протеинкиназой, активируемой аденозинмонофосфатом. В то же время есть работы, в которых указывается, что активаторы PPAR- α могут индуцировать PAI-1 через другой сигнальный путь [5].

В исследованиях на экспериментальных моделях (сетчатка кроликов и мышей с СД и сетчатка кроликов с кислородиндуцированной пролиферативной ретинопатией) были показаны положительные эффекты фенофибровой кислоты на течение ретинопатии. При оральном использовании фенофибрата наблюдается уменьшение сосудистой проницаемости, лейкостаза и экспрессии воспалительных факторов – NF κ B, ICAM-1 и MCP-1. Для исключения системного эффекта фенофибрат был введен интравитреально. При внутриглазном введении, помимо вышеперечисленных эффектов, было также обнаружено, что фенофибровая кислота уменьшает ишемический ангиогенез, ингибирует формирование сосудистых трубок и базальную миграцию эндотелиальных клеток. Антиангиогенный эффект, возможно, связан с ослаблением активации факторов, вызываемых ишемией, воздействием на VEGF через ингибирование HIF-1 α [8].

Протективное влияние фенофибрата на наружный гематоретинальный барьер

Появление макулярной отека при СД связано на начальном этапе с гиперпроницаемостью капилляров вследствие изолированного прорыва внутреннего гематоретинального барьера (эндотелия капилляров) и нарушением ауторегуляции. В этот момент зоны с повышенной проницаемостью, как правило, достаточно ограничены, и отек носит фокальный характер. Дальнейшее развитие патологического процесса приводит к повреждению наружного гематоретинального барьера (пигментного эпителия), и в этом случае возникает диффузный отек.

Один из механизмов, приводящих к разрушению плотных контактов между клетками эпителия, – активация АМФ-зависимой киназы, которая возникает в условиях гипергликемии. Фенофибрат может предотвращать разрушение протеинов непроницаемых перегородок и, следовательно, препятствовать повышенной проницаемости пигментного эпителия сетчатки пациентов с СД. Последние исследования показали, что фенофибровая кислота способна регулировать экспрессию компонентов базальной мембраны (фибронектина и коллагена IV) в пигментном эпителии сетчатки. Эти наблюдения объясняют возможный положительный эффект приема фенофибрата при диабетическом макулярном отеке [46, 48].

Нейропротективный эффект применения фенофибрата

В экспериментальных исследованиях в моделях церебральной ишемии и нейродегенеративных заболеваний было показано, что агонисты PPAR- α оказывают нейропротективный эффект, который, по мнению авторов, до-

стигается противовоспалительными, антиоксидантными и антиапоптотическими свойствами фибратов [7]. На экспериментальных моделях с животными уже был получен терапевтический эффект при лечении фенофибратом диабетической периферической нейропатии путем ослабления невралгических и эндотелиальных повреждений через активацию сигнального пути PPAR- α – AMPK – PGC-1 α – eNOS – NO [9]. Но необходимо отметить, что этот эффект фенофибровой кислоты еще не изучен и должен быть доказан.

О роли нейропатии в патогенезе ДР упоминалось выше. Однако на сегодняшний день неизвестно, какие клетки-мишени поражаются в первую очередь – сосудистые или нервные. Нельзя исключить, что это не последовательное развитие поражения ретинальной ткани, а два независимых процесса [3]. Клинически ДР диагностируется на основании появления таких офтальмоскопических признаков, как микроаневризмы, кровоизлияния, «ватные» (или «мягкие») экссудаты, но этим признакам часто предшествуют функциональные нарушения. Если диагноз периферической диабетической нейропатии ставится на основании ничтожно малых электрофизиологических и сенсорных нарушений, до манифестации клинических симптомов, то и диагноз ретинопатии, возможно, надо ставить до появления явных сосудистых нарушений. Можно предположить, что процесс развивается по принципу прямой обратной связи сосудисто-невралгических нарушений, которые начинаются вскоре после начала СД (доклиническая стадия), увеличиваются со временем и влекут за собой целый каскад патологических состояний (стадия клинических изменений). В результате накопившиеся повреждения и недостаточные ответные реакции приводят к появлению клинически выраженных признаков ДР [3].

В связи с этим нельзя не признать правоту некоторых исследователей, указывающих на целесообразность назначения фенофибрата на доклинической стадии в качестве средства первичной профилактики для предупреждения появления ДР.

Таким образом, полученные в различных исследованиях данные позволяют предположить, что механизм влияния фенофибрата на многие звенья патогенеза диабетического поражения сетчатки не ограничивается только агонистическим взаимодействием с PPAR- α . И хотя многие аспекты этого влияния неясны, клиническая эффективность фенофибровой кислоты в снижении риска развития и прогрессирования микрососудистых осложнений СД не может подвергаться сомнению.

Фенофибрат в настоящее время – единственное терапевтическое средство, показавшее высокую эффективность в предотвращении прогрессирования диабетической ретинопатии и макулярной отека в нескольких крупных многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях. Фенофибрат показан пациентам с СД2 (как с дислипидемией, так и без нарушений липидного обмена), имеющих ретинопатию практически на любой стадии (от фоновой до тяжелой непролиферативной). Что касается СД1, то положительные эффекты пока получены только в экспериментальных моделях на животных.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шадричев Федор Евгеньевич – кандидат медицинских наук, врач высшей категории, заведующий офтальмологическим отделением Санкт-Петербургского территориального диабетологического центра

E-mail: shadrichev_dr@mail.ru

Григорьева Нюргуяна Николаевна – кандидат медицинских наук, врач первой категории офтальмологического отделения Санкт-Петербургской территориального диабетологического центра

E-mail: grinur@mail.ru

Рахманов Вячеслав Владимирович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры офтальмологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России

E-mail: rakhmanoveyes@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Шадричев Ф.Е., Рахманов В.В., Григорьева Н.Н. и др. Почему фенофибрат может снижать риск прогрессирования диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа? // Офтальмологические ведомости. – 2010. – Т. 3. – № 2. – С.53–60.
2. ACCORD Study Group; ACCORD Study Eye Group, Chew EY et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363. – P. 233–244.
3. Antonetti D., Barber A., Bronson S. et al. Diabetic retinopathy seeing beyond glucose-induced microvascular disease // Diabetes. – 2006. – Vol. 55. – P. 2401–2411.
4. Araki H., Tamada Y., Imoto S. et al. Analysis of PPARalpha-dependent and PPARalpha-independent transcript regulation following fenofibrate treatment of human endothelial cells // Angiogenesis. – 2009. – Vol. 12(3). – P. 221–229.
5. Banfi C., Auwerx J., Poma F. et al. Induction of plasminogen activator inhibitor I by the PPARalpha ligand, Wy-14,643, is dependent on ERK1/2 signaling pathway // Thromb. Haemost. – 2003. – Vol. 90. – P. 611–619.
6. Blann A.D., Belgore F.M., Constans J. et al. Plasma vascular endothelial growth factor and its receptor Flt-1 in patients with hyperlipidemia and atherosclerosis and the effects of fluvastatin or fenofibrate // Am. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 87. – P. 1160–1163.
7. Bordet R., Ouk T., Petrault O. et al. PPAR: a new pharmacological target for neuroprotection in stroke and neurodegenerative disease // Biochemical society transaction. – 2006. – Vol. 34. – Part 6. – P.1341–1346.
8. Chen Y., Hu Y., Lin M. et al. Therapeutic effects of PPAR- α agonists on diabetic retinopathy in type 1 diabetes models // Diabetes. – 2013. – Vol. 62. – P. 261–272.
9. Cho E.R., Lim J.H., Kim M.Y. et al. Therapeutic effects of fenofibrate on diabetic peripheral neuropathy by improving endothelial and neural survival in db/db mice // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9. – N 1. – P. 1–12.
10. Colville-Nash P.R., Qureshi S.S., Willis D., Willoughby D.A. Inhibition of inducible nitric oxide synthase by peroxisome proliferator-activated receptor agonists: correlation with induction of heme oxygenase 1 // J. Immunol. – 1998. – Vol. 161. – P. 978–984.
11. Dal S.D., Paron J.A., de Oliveira S.H. et al. Neutrophil migration in inflammation: nitric oxide inhibits rolling, adhesion and induces apoptosis // Nitric. Oxide. – 2003. – Vol. 9. – P. 153–164.
12. Delerive P., Martin-Nizard F., Chinetti G. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit thrombin-induced endothelin-1 production in human vascular endothelial cells by inhibiting the activator protein-1 signaling pathway // Circ. Res. – 1999. – Vol. 85. – P. 394–402.
13. Eberhardt W., Akool el S., Rebhan J. et al. Inhibition of cytokine-induced matrix metalloproteinase 9 expression by peroxisome proliferators activated receptor alpha agonists is indirect and due to a NO-mediated reduction of mRNA stability // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 33518–33528.
14. Gervois P., Kleemann R., Pilon A. et al. Global suppression of IL-6-induced acute phase response gene expression after chronic in vivo treatment with the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activator fenofibrate // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279. – P. 16154–16160.
15. Gizard F., Amant C., Barbier O. et al. PPAR alpha inhibits vascular smooth muscle cell proliferation underlying intimal hyperplasia by inducing the tumor suppressor p16INK4a // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115. – P. 3228–3238.
16. Giudin A., Hernandez C., Simo R. Molecular implications of the PPARs in the diabetic eye // PPAR Research. Hindawi publishing corporation. – 2013. – ID 686525. – 11 P. <http://dx.doi.org/10.1155.2013/686525>.
17. Goetze S., Eilers F., Bungenstock A. et al. PPAR activators inhibit endothelial cell migration by targeting Akt // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2002. – Vol. 293. – P. 1431–1437.
18. Goya K., Sumitani S., Xu X. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists increase nitric oxide synthase expression in vascular endothelial cells // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – Vol. 24. – P. 658–663.
19. Guerro-Millo M., Gervois P., Raspé E. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α activators improve insulin sensitivity and reduce adiposity // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275. – P. 16638–16642.
20. Inoue I., Goto S., Matsunaga T. et al. The ligands/activators for peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) and PPARgamma increase Cu²⁺/Zn²⁺-superoxide dismutase and decrease p22phox message expressions in primary endothelial cells // Metabolism. – 2001. – Vol. 50. – P. 3–11.
21. Isenberg J.S., Tabatabai N., Spinelli H.M. Nitric oxide modulation of low-density mononuclear cell transendothelial migration // Microsurgery. – 2005. – Vol. 25. – P. 452–456.
22. Ji Y.Y., Liu J.T., Liu N. et al. PPARalpha activator fenofibrate modulates angiotensin II-induced inflammatory responses in vascular smooth muscle cells via the TLR4-dependent signaling pathway // Biochem. Pharmacol. – 2009. – Vol. 78 (9). – P. 1186–1197.
23. Jones D.C., Ding X., Daynes R.A. Nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha)

is expressed in resting murine lymphocytes. The PPARalpha in T and B lymphocytes is both transactivation and transrepression competent // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 6838–6845.

24. *Kaminski A., Pohl C.B., Sponholz C. et al.* Up-regulation of endothelial nitric oxide synthase inhibits pulmonary leukocyte migration following lung ischemia-reperfusion in mice // *Am. J. Pathol.* – 2004. – Vol. 164. – P. 2241–2249.

25. *Keech A.C., Mitchell P., Summanen P.A. et al.* FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 1687–1697.

26. *Keech A.C., Simes R.J., Barter P. et al.* Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 495–499.

27. *Kersten S. et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor α mediates the adaptive response to fasting // *J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol. 103. – P. 1489–1498.

28. *Kim H., Seydoux J., Peters J.M. et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor- α agonist treatment in a transgenic model of type 2 diabetes reverses the lipotoxic state and improves glucose homeostasis // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 52. – P. 1770–1778.

29. *Kleemann R., Gervois P.P., Verschuren L. et al.* Fibrates down-regulate IL-1-stimulated C-reactive protein gene expression in hepatocytes by reducing nuclear p50-NF κ B-C/EBP-beta complex formation // *Blood.* – 2003. – Vol. 101. – P. 545–551.

30. *Kowalski J., Okopien B., Madej A. et al.* Effects of fenofibrate and simvastatin on plasma sICAM-1 and MCP-1 concentrations in patients with hyperlipoproteinemia // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 41. – P. 241–247.

31. *Lee H., Shi W., Tontonoz P. et al.* Role for peroxisome proliferator-activated receptor alpha in oxidized phospholipid-induced synthesis of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 by endothelial cells // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 87. – P. 516–521.

32. *Lefebvre Ph., Chinetti G., Fruchart J.-Ch. et al.* Sorting out the roles of PPAR α in energy metabolism and vascular homeostasis // *The journal of clinical investigation.* – 2006. – Vol. 116. – N 3. – P. 571–580.

33. *Madej A., Okopien B., Kowalski J. et al.* Effects of fenofibrate on plasma cytokine concentrations in patients with atherosclerosis and hyperlipoproteinemia IIb // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 1998. – Vol. 36. – P. 345–349.

34. *Martinelli R., Gegg M., Longbottom R. et al.* ICAM-1-mediated endothelial nitric oxide synthase activation via calcium and AMP-activated protein kinase is required for transendothelial lymphocyte migration // *Molecular Biology of the Cell.* – 2009. – Vol. 20. – P. 995–1005.

35. *Martin-Nizard F., Furman C., Delerive P. et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit oxidized low-density lipoprotein-induced endothelin-1 secretion in endothelial cells // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 822–831.

36. *Meissner M., Stein M., Urbich C et al.* PPAR- α activators inhibit vascular endothelial growth factor receptor-2

expression by repressing Sp1-dependent DNA binding and transactivation // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 94. – P. 324–332.

37. *Okayasu T., Tomizawa A., Suzuki K. et al.* PPARalpha activators upregulate eNOS activity and inhibit cytokine-induced NF-kappaB activation through AMP-activated protein kinase activation // *Life Sci.* – 2008. – Vol. 82(15–16). – P. 884–891.

38. *Panigrahy D., Kaipainen A., Huang S. et al.* PPAR-agonist fenofibrate suppresses tumor growth through direct and indirect angiogenesis inhibition // *PNAS.* – 2008. – Vol. 105. – P. 985–990.

39. *Parisi V., Uccioli L.* Visual electrophysiological responses in persons with type 1 diabetes // *Diabetes Metabolic Res Rev.* – 2001. – Vol. 17. – P. 12–18.

40. *Pasceri V., Cheng J.S., Willerson J.T., Yeh E.T.* Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 2531–2534.

41. *Patsouris D., Mandard S., Voshol P.J. et al.* PPAR governs glycerol metabolism // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 114. – P. 94–103.

42. *Rosenson R.S.* Fenofibrate: treatment of hyperlipidemia and beyond // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2008. – Vol. 6. – P. 1319–1330.

43. *Simo R., Hernandez C.* Prevention and treatment of diabetic retinopathy: evidence from large, randomized trials. The emerging role of fenofibrate // *Reviews on recent clinical trials.* – 2012. – Vol. 7. – N 1. – P. 71–80.

44. *Simó R, Garc a-Ram rez M, Higuera M, Hernández C.* Apolipoprotein A1 is overexpressed in the retina of diabetic patients // *Am J Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 147. – N 2. – P. 319–325.

45. *Staels B., Koenig W., Habib A. et al.* Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPARalpha but not by PPARgamma activators // *Nature.* – 1998. – Vol. 393. – P. 790–793.

46. *Trudeau K., Roy S., Guo W. et al.* Fenofibric Acid Reduces Fibronectin and Collagen Type IV Overexpression in Human Retinal Pigment Epithelial Cells Grown in Conditions Mimicking the Diabetic Milieu: Functional Implications in Retinal Permeability // *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* – 2011. – Vol. 52 (9). – P. 6348–6354.

47. *Varet J., Vincent L., Mirshahi P. et al.* Fenofibrate inhibits angiogenesis in vitro and in vivo // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2003. – Vol. 60. – P. 810–819.

48. *Wong T., Simo R., Mitchell P.* Fenofibrate – a potential systemic treatment for diabetic retinopathy? // *Am. J. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 154. – P. 6–12.

49. *Xu X., Otsuki M., Saito H. et al.* PPARalpha and GR differentially down-regulate the expression of nuclear factor-kappaB-responsive genes in vascular endothelial cells // *Endocrinology.* – 2001. – Vol. 142. – P. 3332–3339.

50. *Ziouzenkova O., Perrey S., Asatryan L. et al.* Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins generates PPAR ligands: evidence for an antiinflammatory role for lipoprotein lipase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. – Vol. 100. – P. 2730–2735.