



ПОЧЕМУ ФЕНОФИБРАТ МОЖЕТ СНИЖАТЬ РИСК ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА?

© *Ф. Е. Шадричев¹, В. В. Рахманов², Н. Н. Григорьева¹, Е. Б. Шкляр¹*

¹ Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр

² Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

✧ **Нарушения липидного обмена являются одним из основных факторов риска возникновения и прогрессирования диабетических изменений сетчатки у больных сахарным диабетом 2-го типа. Полученные в ходе исследования FIELD впечатляющие результаты, а именно снижение (почти в пять раз) риска прогрессирования диабетической ретинопатии и снижение (более чем на треть) потребности в лазеркоагуляции сетчатки, позволяют позиционировать фенофибрат как средство превентивной терапии диабетической ретинопатии. Однако до настоящего времени точно не определены механизмы действия фенофибрата, позволяющие оказывать столь значимое (подтвержденное клинически) положительное влияние на состояние сетчатки у больных сахарным диабетом.**

✧ **Ключевые слова:** фенофибрат; дислипидемия; ретинопатия; PPAR- α ; NF κ B; VEGF; VCAM-1; ICAM-1.

Диабетическая ретинопатия, являясь одним из проявлений поздних осложнений сахарного диабета, требует совместного ведения многими специалистами. В настоящее время доказано, что стабильная компенсация сахарного диабета оказывает значительное положительное влияние на снижение риска появления и прогрессирования ретинопатии. Огромное количество исследований, посвященных изучению риск-факторов возникновения и развития диабетических поражений сетчатки (гипергликемия, повышенное артериальное давление, нарушение липидного обмена, ожирение), четко указывает на те направления, которым должна следовать современная диабетология, стремясь свести к минимуму количество новых случаев слепоты [1, 2, 5, 13, 14, 16, 17, 29, 30, 33–38, 58].

Одним из последних крупномасштабных исследований является FIELD¹, в котором оценивалась эффективность терапии фенофибратом в плане снижения риска макро- и микрососудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа [29, 30]. Полученные данные позволили рекомендовать препарат как средство профилактики развития клинически значимых изменений сетчатки у больных диабетом. Однако механизмы влияния фенофибрата на течение

диабетической ретинопатии до сих пор остаются до конца непонятыми, что вызывает интерес у многих исследователей.

Фибраты, в частности фенофибрат², являются агонистами PPAR- α (Peroxisome Proliferator Activate Receptor α — пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы α) и используются в качестве гиполипидемических препаратов, оказывающих в разной степени положительное влияние на все составляющие липидного профиля [53].

Наличие других положительных терапевтических эффектов, которые нельзя объяснить только гиполипидемическим действием, обуславливает повышенный интерес к этой группе препаратов и их механизму действия.

Пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы относятся к суперсемейству стероидных рецепторов. Известно три подтипа PPAR: α , δ/β , γ . Являясь ядерными рецепторами, они обеспечивают лиганд-зависимую регуляцию транскрипции. Свою транскрипционную функцию они реализуют через центральный ДНК-связывающий домен, который связывается с определенными сайтами в специфических генах.

Активация PPAR- γ связана с процессами регуляции дифференцировки адипоцитов и уровня

¹ FIELD — Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes — исследования влияние фенофибрата на уменьшение [количества] случаев осложнений диабета.

² В настоящее время на рынке в Российской Федерации представлен препарат «Трайкор» (Solvay Pharma, Франция).

глюкозы, ингибирует моноциты и макрофаги, подавляет пролиферацию опухолевых клеток. Кроме этого, при активации этих рецепторов происходит дозозависимое подавление процессов формирования тубоподобных структур эндотелиальными клетками, снижается их пролиферативная активность, индуцированная факторами роста, а также снижается уровень мРНК для VEGF-рецепторов 1-го и 2-го типов. При этом подавление экспрессии гена Flk/KDR (VEGFR2) происходит через угнетение связи транскрипционного фактора Sp1 с промоторной зоной этого гена [54]. В опытах *in vivo* активация PPAR- γ приводит к подавлению VEGF-индуцированной неоваскуляризации роговой оболочки у мышей (при этом такие эффекты не были отмечены исследователями для активаторов PPAR- α) [60]. Однако в последующих работах были получены прямо противоположные данные относительно влияния активаторов PPAR- α на ангиогенез [22, 47, 59]. Эти противоречия можно объяснить различными условиями проводимых экспериментов: использование различных агонистов PPAR- α (WY 14643, а не фенофибрата), различных концентраций, времени воздействия, культур клеток [47, 59].

Естественными лигандами для PPAR- α являются жирные кислоты и их производные, а также продукты липолиза липопротеинов [63].

PPAR- α регулирует экспрессию генов, кодирующих белки, участвующие в липидном метаболизме, β -окислении жирных кислот, углеводном обмене. Воздействие на животных активаторами PPAR- α приводило к пролиферации пероксисом и активации в печени генов, ответственных за β -окисление жирных кислот. У мышей, лишенных PPAR- α , происходит накопление жиров в печени. Поэтому не случайно, что повышенная экспрессия PPAR- α наблюдается в скелетной мускулатуре, сердечной мышце, клетках печени.

Также активация PPAR- α подавляет адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке и последующую их миграцию. Лиганды PPAR- α ингибируют пролиферацию эндотелиальных клеток, ангиогенез, подавляют рост опухолевых клеток, а также оказывают противовоспалительное действие [48]. На рисунке 1 представлены подробнее некоторые эффекты активации PPAR- α , а также ряд независимых от PPAR- α механизмов.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ И МОДУЛЯЦИЯ ОСТРОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ

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 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 пролиферации 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 [20, 32, 43]. При этом происходит также 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, белок-активатор — AP-1) [42]. Активация PPAR- α в Т-клетках снижает продукцию интерферона- γ и интерлейкина-2 (ИЛ-2) [27, 46].

В гладкомышечных клетках такая активация рецептора приводит к подавлению ИЛ-1 β -индуцированной экспрессии циклооксигеназы-2 (COX2) через NF κ B и AP-1 сигнальные пути [57].

Противовоспалительный эффект фенофибрата в отношении ангиотензин-II-индуцированного воспалительного ответа в гладкомышечных клетках опосредован через TLR4-зависимый путь. Он воздействует на эффекторные молекулы TLR4-зависимого пути: индуцированный интерфероном- γ белок 10, протеин-киназу C, NF κ B. Фенофибрат снижает уровень индуцированных ангиотензином II провоспалительных медиаторов: TLR4, MMP-9, ФНО- α [26].

ВЛИЯНИЕ НА ЭНДОТЕЛИЙ И СОСУДИСТУЮ СТЕНКУ

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, 45].

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 [23]. С другой стороны, активация этих рецепторов в мышечных 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, то снижение его выработки за счет подавления экспрессии индуцируемой iNOS может значительно усиливать эндотелиальную дисфункцию.

Активаторы PPAR-α подавляют экспрессию VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule — сосудистая клеточная молекула адгезии 1), индуцированную провоспалительными цитокинами (ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-6), через NFκB-сигнальный путь [61].

Механизм наблюдаемого снижения продукции других молекул адгезии при активации PPAR-α пока не совсем ясен. Наблюдаемое снижение уровня ICAM-1 (intracellular adhesion molecule 1 — межклеточная молекула адгезии 1) в плазме у пациентов, получающих фенофибрат, может быть обусловлено изменением уровня липидов, а не прямым действием активаторов PPAR-α [39].

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 регулирует миграцию лейкоцитов через эндотелий. Активируя АМФ-активируемый протеинкиназный путь, ICAM-1 приводит к фосфорилированию eNOS, что приводит к увеличению уровня NO и повышению миграции лейкоцитов через эндотелий посредством фосфорилирования эндотелиального кадгерина (VEC). В тоже время активация eNOS может приводить к быстрой инактивации VEC тирозин фосфатазы посредством прямого нитрозилирования [44].

Хотя во многих исследованиях указывается на угнетение NO миграции лейкоцитов через снижение продукции молекул адгезии [11, 28], имеются работы, в которых приводятся данные о повышении сосудистой проницаемости и миграции лейкоцитов при малых дозах NO [3, 19, 25].

Некоторые окисленные фосфолипиды могут активировать PPAR-α в эндотелиальных клетках, вызывая повышение экспрессии в них фактора хемотаксиса для моноцитов (MCP-1) и ИЛ-8, тем самым обеспечивая провоспалительный эффект [40]. В то же время экспрессия MCP-1 в эндотелии, индуцированная С-реактивным белком, подавляется синтетическими активаторами PPAR-α [52].

В стенке артериального сосуда происходит захват липопротеинов низкой плотности моноцитами, которые дифференцируются в макрофаги и

затем в «пенистые» клетки. «Пенистые» клетки продуцируют цитокины и ростовые факторы, способствующие прогрессии атеросклеротического поражения. Активация PPAR-α фибратами приводит к увеличению размера липопротеинов низкой плотности. Также при этом происходит понижение концентрации триглицеридов, что обусловлено PPAR-α опосредованной активацией липопротеин-липазы. Кроме этого, происходит подавление экспрессии аполипопротеина III, естественного ингибитора липопротеин-липазы [41].

Активация PPAR-α приводит к снижению экспрессии редуцированной формы никотинамид динуклеотид фосфат оксидазы — фермента, генерирующего супероксид в эндотелиальных клетках. С другой стороны, такая активация приводит к повышению экспрессии супероксид-дисмутазы (СОД) — фермента, связывающего свободные радикалы [24]. В результате этого снижается количество окисленных форм липопротеинов низкой плотности.

Активация PPAR-α также приводит к подавлению процесса формирования «пенистых» клеток посредством активации обратного транспорта холестерина. Этот процесс обусловлен активацией ряда генов, кодирующих белки, которые принимают участие в аполипопротеин А1-опосредованном удалении холестерина из макрофагов, начальной стадии обратного транспорта холестерина [8].

Известно, что в сетчатке больных диабетом наблюдается повышенная экспрессия аполипопротеина А1 (Apo A1) [55]. Apo A1 является ключевым фактором в интравитреальном транспорте липидов, снижая их накопление в сетчатке и предотвращая обусловленные ими токсические эффекты [56].

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 [18].

Кроме этого, при активации PPAR-α происходит подавление пролиферации гладкомышечных клеток посредством влияния на клеточный цикл и стимуляция апоптоза в них через p38MAPK-зависимый путь [15, 21]. Также происходит усиление апоптоза и в ФНО-α- или интерферон-γ-активированных макрофагах, что, вероятно, обусловлено подавлением антиапоптозного NFκB сигнального пути [9].

Активаторы PPAR-α ингибируют пролиферацию

и миграцию эндотелиальных клеток, а также индуцируют их апоптоз. Показано, что фибраты подавляют экспрессию гена Flk/KDR (VEGFR2) через угнетение связи транскрипционного фактора Sp1 с промоторной зоной этого гена [22, 47, 59].

Кроме этого, активирование PPAR- α приводит к снижению уровня VEGF и повышению уровня тромбоспондина-1, являющегося ингибитором ангиогенеза [7].

Фенофибрат приводит к подавлению VEGF- и FGF2-индуцированной пролиферации эндотелиальных клеток, а также подавляет VEGF-индуцированную миграцию эндотелиальных клеток [51].

Кроме антипролиферативной активности, лиганды PPAR- α вызывают дозозависимое повышение апоптоза эндотелиальных клеток и в высокой концентрации — остановку клеточного цикла в фазе G0/G1 [59]. Однако имеются данные, что фенофибрат может и повышать выживаемость эндотелиальных клеток в условиях увеличенной концентрации глюкозы. Подавление апоптоза эндотелиальных клеток при применении фенофибрата обусловлено воздействием на АМФ-активируемый протеинкиназный 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 NF κ B и снижению экспрессии молекул адгезии [31, 49, 50, 62].

Еще одним подтверждением существования PPAR- α -независимого действия фенофибрата на эндотелиальные клетки является работа Araki H. (2009). Авторы идентифицировали фактор роста дифференцировки 15 (GDF15), который может опосредовать эффекты фенофибрата на эндотелиальные клетки независимо от PPAR- α [4].

Фенофибрат может снижать продукцию PAI-1 через сигнальный путь, связанный с протеинкиназой, активируемой аденозин-монофосфатом. В то же время есть работы, в которых указывается, что активаторы PPAR- α могут индуцировать PAI-1 через другой сигнальный путь [6].

Таким образом, на сегодняшний день до конца не ясен механизм, позволяющий объяснить подтвержденное в клинических испытаниях снижение риска развития и прогрессирования микрососудистых осложнений сахарного диабета (в частности диабетической ретинопатии) при применении фенофибрата. Полученные в различных исследованиях данные позволяют предполагать наличие более сложного многофакторного механизма действия фенофибрата, который не ограничивается только взаимодействием с PPAR- α .

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астахов Ю. С., Шадричев Ф. Е. Диабетологические центры — новый этап в создании специализированной помощи больным с диабетической ретинопатией // Клиническая офтальмология. — 2001. — № 4. — С. 148–153.
2. Шадричев Ф. Е., Григорьева Н. Н., Залевская А. Г., Шкляров Е. Б. Дислипидемия и диабетическая ретинопатия // Офтальмологические ведомости. — 2009. — Т. 2, № 4. — С. 30–43.
3. Ajuetbor M. N., Virag L., Flower R. J. et al. Role of inducible nitric oxide synthase in the regulation of neutrophil migration in zymosan-induced inflammation // Immunology. — 1998. — Vol. 95. — P. 625–630.
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, N 3. — P. 221–229.
5. Aroca P. R., Salvat M., Fernandez J., Mendez I. Risk factors for diffuse and focal macular edema // J. Diabetes Complications. — 2004. — Vol. 18. — P. 211–215.
6. 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.
7. 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.
8. Chinetti G., Griglio S., Antonucci M. et al. Activation of proliferator-activated receptors alpha and gamma induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages // J. Biol. Chem. — 1998. — Vol. 273. — P. 25573–25580.
9. Chinetti G., Lestavel S., Bocher V. et al. PPAR-alpha and PPAR-gamma activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway // Nat. Med. — 2001. — Vol. 7. — P. 53–58.
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. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 977–986.

14. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complication Trial // *Diabetes*. — 1995. — Vol. 44 — P. 968–983.
15. *Diep Q. N., Touyz R. M., Schiffrin E. L.* Docosahexaenoic acid, a peroxisome proliferator-activated receptor-alpha ligand, induces apoptosis in vascular smooth muscle cells by stimulation of p38 mitogen-activated protein kinase // *Hypertension*. — 2000. — Vol. 36. — P. 851–855.
16. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) report N 1 // *Arch. Ophthalmol.* — 1985. — V. 103. — P. 1796–1806.
17. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. ETDRS report N 2 // *Ophthalmology*. — 1987. — Vol. 94. — P. 761–774.
18. *Eberhardt W., Akool E. 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.
19. *Franco-Penteado C. F., DeSouza I., Teixeira S. A.* et al. Role of nitric oxide on the increased vascular permeability and neutrophil accumulation induced by staphylococcal enterotoxin B into the mouse paw // *Biochem. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 61. — P. 1305–1311.
20. *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.
21. *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.
22. *Goetze S.* et al. PPAR activators inhibit endothelial cell migration by targeting Akt // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2002. — Vol. 293. — P. 1431–1437.
23. *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.
24. *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.
25. *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.
26. *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, N 9. — P. 1186–1197.
27. *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.
28. *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.
29. *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.
30. *Keech A. C., Simes R. J., Barter P.* et al. FIELD study investigators. Effect 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. 1849–1861.
31. *Kim J., Ahn J. H., Kim J. H.* et al. Fenofibrate regulates retinal endothelial cell survival through the AMPK signal transduction pathway // *Exp. Eye Res.* — 2007. — Vol. 84. — P. 886–893.
32. *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-NFkappaB-C/EBP-beta complex formation // *Blood*. — 2003. — Vol. 101. — P. 545–551.
33. *Klein R., Klein B. E. K., Moss S. E.* et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes // *Ophthalmology*. — 1998. — Vol. 105. — P. 1801–1805.
34. *Klein R., Klein B. E. K., Moss S. E.* et al. Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? // *Arch. Intern. Med.* — 1989. — Vol. 149. — P. 2427–2432.
35. *Klein R., Klein B. E. K., Moss S. E.* et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years // *Arch. Ophthalmol.* — 1984. — Vol. 102. — P. 520–526.
36. *Klein R., Klein B. E. K., Moss S. E.* et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years // *Arch. Ophthalmol.* — 1984. — Vol. 102. — P. 527–532.
37. *Klein R., Klein B. E. K., Moss S. E.* et al. The Beaver Dam Eye Study. Retinopathy in adults with newly discovered and previously diagnosed diabetes mellitus // *Ophthalmol.* — 1992. — Vol. 99. — P. 58–62.
38. *Klein R., Klein B. E. K., Moss S. E.* et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XI. The incidence of macular edema // *Ophthalmology*. — 1989. — Vol. 96. — P. 1501–1510.

39. 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.
40. 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.
41. Lemieux I., Salomon H., Despres J. P. Contribution of apo CIII reduction to the greater effect of 12-week micronized fenofibrate than atorvastatin therapy on triglyceride levels and LDL size in dyslipidemic patients // *Ann. Med.* — 2003. — Vol. 35. — P. 442–448.
42. 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.
43. Maison P., Mennen L., Sapinho D. et al. A pharmacoepidemiological assessment of the effect of statins and fibrates on fibrinogen concentration // *Atherosclerosis.* — 2002. — Vol. 160. — P. 155–160.
44. 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.
45. 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.
46. Marx N., Kehrl B., Kohlhammer K. et al. PPAR activators as anti-inflammatory mediators in human T lymphocytes: implications for atherosclerosis and transplantation-associated arteriosclerosis // *Circ. Res.* — 2002. — Vol. 90. — P. 703–710.
47. Meissner M. 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.
48. Moraes L. A., Piqueras L., Bishop-Bailey D. Peroxisome proliferator-activated receptors and inflammation // *Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 110. — P. 371–385.
49. Murakami H., Murakami R., Kambe F. et al. Fenofibrate activates AMPK and increases eNOS phosphorylation in HUVEC // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2006. — Vol. 34. — P. 973–978.
50. Okayasu T., Tomizawa A., Suzuki K. et al. PPAR α activators upregulate eNOS activity and inhibit cytokine-induced NF- κ B activation through AMP-activated protein kinase activation // *Life Sci.* — 2008. — Vol. 82, N15–16. — P. 884–891.
51. Panigrahy D., Kaipainen A., Huang S. et al. PPAR- α agonist fenofibrate suppresses tumor growth through direct and indirect angiogenesis inhibition // *PNAS.* — 2008. — Vol. 105. — P. 985–990.
52. 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.
53. Rosenson R. S. Fenofibrate: treatment of hyperlipidemia and beyond // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2008. — Vol. 6. — P. 1319–1330.
54. Sassa Y., Hata Y., Aiello L. P. et al. Bifunctional properties of peroxisome proliferator-activated receptor γ 1 in KDR gene regulation mediated via interaction with both Sp1 and Sp3 // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53. — P. 1222–1229.
55. Simó R., García-Ramírez M., Higuera M., Hernández C. Apolipoprotein A1 is overexpressed in the retina of diabetic patients // *Am. J. Ophthalmol.* — 2009. — Vol. 147. — P. 319–325.
56. Simó R., Hernández C. Advances in the Medical Treatment of Diabetic Retinopathy // *Diabetes Care.* — 2009. — Vol. 32. — P. 1556–1562.
57. Staels B., Koenig W., Habib A. et al. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPAR α but not by PPAR γ activators // *Nature.* — 1998. — Vol. 393. — P. 790–793.
58. Stratton I. M., Kohner E. M., Aldington S. J. et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes over 6 years from diagnosis // *Diabetologia.* — 2001. — Vol. 44. — P. 156–163.
59. Varet J. et al. Fenofibrate inhibits angiogenesis in vitro and in vivo // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2003. — Vol. 60. — P. 810–819.
60. Xin X., Yang S., Kowalski J. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ ligands are potent inhibitors of angiogenesis in vitro and in vivo // *The Journal of biological chemistry.* — 1999. — Vol. 274. — P. 9116–9121.
61. Xu X., Otsuki M., Saito H. et al. PPAR α and GR differentially down-regulate the expression of nuclear factor- κ B-responsive genes in vascular endothelial cells // *Endocrinology.* — 2001. — Vol. 142. — P. 3332–3339.
62. Zanetti M., Stocca A., Dapas B. et al. Inhibitory effects of fenofibrate on apoptosis and cell proliferation in human endothelial cells in high glucose // *J. Mol. Med.* — 2008. — Vol. 86. — P. 185–195.
63. Ziouzenkova O., Perrey S., Asatryan L. et al. Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins generates PPAR ligands: evidence for an anti-inflammatory role for lipoprotein lipase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2003. — Vol. 100. — P. 2730–2735.

WHY FENOFIBRATE COULD DECREASE THE DIABETIC RETINOPATHY PROGRESSION RISK IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS?

Shadrichev F. E., Rakhmanov V. V., Grigorieva N. N., Shklyarov E. B.

✧ **Summary.** Lipid metabolism disorders are one of the main risk factors in the development and progression of diabetic retinal changes in type 2 diabetic pa-

tients. The FIELD study showed impressive results, namely a decrease (about fivefold) of the diabetic retinopathy progression risk, and a decrease (more than one third) in the need for retinal photocoagulation. This suggests that fenofibrate may play a role in the treatment of diabetic retinopathy in patients with type 2 disease.

✧ **Key words:** fenofibrate; dyslipidemia; retinopathy; PPAR- α ; NF κ B; VEGF; VCAM-1; ICAM-1.

Сведения об авторах:

Шадричев Федор Евгеньевич — к. м. н., заведующий офтальмологическим отделением. Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10Д. E-mail: shadrichev_dr@mail.ru.

Рахманов Вячеслав Владимирович — к. м. н., ассистент, кафедра офтальмологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8. корпус 16. E-mail: rakhmanoveyes@yandex.ru

Григорьева Нюргуяна Николаевна — к. м. н., врач. Офтальмологическое отделение. Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10Д. E-mail: grinur@mail.ru.

Шкляров Евгений Борисович — к. м. н., врач. Офтальмологическое отделение. Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10Д. E-mail: eyelong77@mail.ru.

Shadrichev Fedor Evgenievich — MD, candidate of medical science, head of the ophthalmology department. St. Petersburg territorial diabetology center. 194354, St. Petersburg, Sikeiros str., 10. E-mail: shadrichev_dr@mail.ru.

Rakhmanov Viacheslav Vladimirovich — MD, candidate of medical science, assistant professor. Department of Ophthalmology of the I. P. Pavlov State Medical University. 197089, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 6-8, building 16. E-mail: rakhmanoveyes@yandex.ru

Grigorieva Niurguyana Nikolaevna — MD, candidate of medical science, ophthalmologist, St. Petersburg territorial diabetology center. 194354, St. Petersburg, Sikeiros str., 10. E-mail: grinur@mail.ru.

Shkliarov Evgeniy Borisovich — MD, candidate of medical science, ophthalmologist, St. Petersburg territorial diabetology center. 194354, St. Petersburg, Sikeiros str., 10. E-mail: eyelong77@mail.ru.