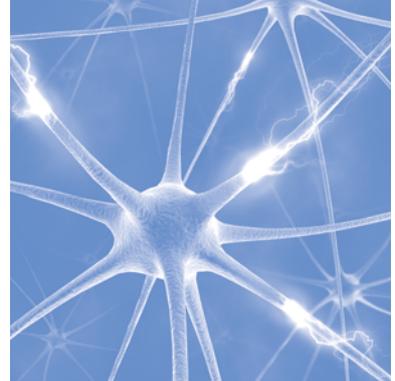


Клиническая эффективность фенофибрата в коррекции оксидативного стресса у пациентов с диабетической нейропатией и сахарным диабетом типа 2



А.С. Аметов¹,
Ю.А. Владимиров²,
Е.В. Проскурнина²,
М.А. Прудникова¹

¹ ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Цели исследования – определение роли окислительного стресса в развитии диабетической нейропатии (ДН) и оценка возможности фармакологической коррекции данного патогенетического фактора с помощью приема фенофибрата.

Материал и методы. 50 пациентов с сахарным диабетом (СД) типа 2 были разделены на 2 группы: основную ($n=22$; получали 145 мг микролизированного фенофибрата в дополнение к пероральным сахароснижающим препаратам), и группу сравнения ($n=28$; никаких корректив в схему лечения не вносилось). Оценивались показатели окислительного стресса (уровень ТБК-активных продуктов, антиоксидантная и прооксидантная активность плазмы крови), состояния периферических нервов [шкалы TSS и NIS-LL, стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) нижних конечностей], углеводного, липидного, пуринового обмена.

Результаты. Прооксидантная активность (ПОА) плазмы крови коррелировала с оценкой по шкале TSS $r=0,31$ ($p=0,03$) и СРВ по *n. Suralis* по данным ЭНМГ $r=-0,395$ ($p=0,005$). В основной группе за период наблюдения отмечалось достоверное снижение ПОА плазмы крови ($p=0,02$), снижение балла по шкале TSS ($p=0,005$) и шкале NIS-LL ($p<0,05$), достоверное улучшение показателей липидного и пуринового обмена. В группе сравнения за период наблюдения отмечалось достоверное ухудшение СРВ по *n. Suralis* ($p=0,004$).

Заключение. Микролизированный фенофибрат обладает антиоксидантным действием и достоверно улучшает состояние периферической нервной систем у пациентов с СД типа 2.

Ключевые слова:

сахарный диабет типа 2, диабетическая нейропатия, фенофибрат, оксидативный стресс

Fenofibrate clinical effectiveness in oxidative stress correction for patients with diabetic neuropathy and type 2 diabetes mellitus

A.S. Ametov¹, Yu.A. Vladimirov²,
E.V. Proskurnina²,
M.A. Prudnikova¹

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

² M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow

Aims – to assess role of oxidative stress in the development of diabetic neuropathy and effectiveness of drug correction of this pathogenic factor with fenofibrate.

Methods. 50 patients with type 2 diabetes were divided into two groups: $n=22$ (received 145 mg of micronized fenofibrate in addition to OADs) and $n=28$ (no adjustment in the treatment regimen). Oxidative stress markers (TBARS, antioxidant and prooxidant activity of blood plasma), the state of the peripheral nerves (the scale of TSS and NIS-LL, electroneuromyography), plasma lipids, glucose homeostasis markers and uric acid were assessed.

Results. Prooxidant activity of blood plasma correlated with TSS scale $r=0,31$ ($p=0,03$) and the nerve conduction velocity on *n. Suralis* $r=-0,395$ ($p=0,005$). In the main group there was a significant reduction

Keywords:

type 2 diabetes mellitus, diabetic neuropathy, fenofibrate, oxidative stress

in prooxidant activity of blood plasma ($p=0.02$), TSS scale ($p=0.005$) and NIS-LL scale ($p<0.05$), significant improvement in the lipid and purine metabolism. Nerve conduction velocity *n. Suralis* decreased during the monitoring period in the comparison group ($p=0.004$).

Conclusion. micronized fenofibrate has an antioxidant effect and significantly improves the condition of the peripheral nervous system in patients with type 2 diabetes

В последние три десятилетия заболеваемость сахарным диабетом (СД) типа 2 приобрела характер пандемии, охватившей все страны и континенты. На сегодняшний день, согласно данным Международной федерации диабета, в мире проживает 415 млн человек, страдающих этим заболеванием [1].

Наиболее распространенным осложнением сахарного диабета считается диабетическая нейропатия (ДН). Распространенность клинических и субклинических форм данной патологии достигает 90% среди пациентов с СД типа 2 [2]. Диабетическое поражение периферических нервов оказывается мощным фактором риска развития синдрома диабетической стопы – основной причины нетравматических ампутаций нижних конечностей во всем мире [3].

Несмотря на столь высокую медико-социальную значимость ДН, до сих пор нет единого мнения о том, какой механизм повреждения периферических нервов при СД является ключевым. Вероятно, именно этим обусловлено отсутствие единого международного стандарта патогенетически обоснованного лечения ДН.

При этом следует отметить, что в настоящее время преобладает мнение о том, что основное звено патогенеза ДН – окислительный стресс (ОС).

При СД возникают идеальные условия для формирования ОС. Происходит увеличение субстратов окисления, в первую очередь глюкозы и липидов. Кроме того, гипергликемия вызывает гликозилирование и инактивацию антиоксидантов (в том числе снижается активность супероксиддисмутазы и уменьшается доступность глутатиона) [4].

При повышении уровня глюкозы в крови запускается целый ряд ферментативных каскадов в митохондриях, в том числе активация НАДФН-оксидазы, разобщение NO-синтазы и стимуляция ксантиноксидазы. Гликирование белков также стимулирует образование активных форм кислорода (АФК) [5, 6].

Окислительный стресс непосредственно связан с другими звеньями патогенеза ДН.

Так, активация полиолового пути усиливает ОС, способствуя истощению никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) и последующему снижению внутриклеточного глутатиона [7]. Также есть данные, подтверждающие способность протеинкиназы С потенцировать накопление свободных радикалов [8].

ОС повреждает митохондриальную ДНК, белки и мембраны клеток [9]. Повреждение митохондрий в свою очередь ведет к гиперпродукции АФК и реактивных форм азота. Гипергликемия индуцирует изменения в митохондриях, такие как высвобождение цитохрома С и активация каспазы-3. Повреждение митохондрий в свою очередь приводит к сниже-

нию нейротрофических факторов. Аксонопатия, характерная для ДН, обусловлена именно тем, что в аксонах содержится большое число поврежденных митохондрий.

Накопление конечных продуктов гликозилирования (КПГ) и полиоловый путь напрямую влияют на окислительно-восстановительный потенциал, ослабляя антиоксидантную защиту и потенцируя образование свободных радикалов.

Таким образом, не подлежит сомнению, что ОС играет важную роль в развитии ДН и фармакологические средства с антиоксидантным эффектом могут предотвращать развитие функциональных и патофизиологических нарушений периферической нервной системы при СД типа 2. В данном исследовании мы рассмотрели потенциальную способность микронизированного фенофибрата влиять на ОС.

Окислительный стресс и фенофибрат

Исследований, посвященных изучению антиоксидантных свойств фенофибрата, немного. В основном способность препарата нивелировать повреждающее действие ОС была изучена в животных моделях. Так, у мышей, получавших терапию фибратами, наблюдались снижение количества продуктов перекисного окисления липидов, коррелировавшее с дозой препарата [10], повышение уровня супероксиддисмутазы [11] и снижение уровня окисленного глутатиона [12].

Масштабных клинических исследований антиоксидантных свойств фенофибрата не проводилось. Ниже приведена сводная таблица имеющихся на сегодняшний день данных (табл. 1).

Как следует из табл. 1, способность фенофибрата влиять на окислительный стресс в организме пациентов с СД типа 2 ранее не была изучена, однако были получены подтверждения антиоксидантной активности препарата у лиц с различными нарушениями липидного обмена и ожирением.

Кроме того, как было показано в австралийском исследовании Fremantle Diabetes Study, фенофибрат способен улучшать состояние периферических нервов у пациентов с СД типа 2. Согласно полученным данным на фоне приема препарата риск развития ДН снижается на 70%, а в 40% случаев претерпевают обратное развитие уже имеющиеся клинические проявления нейропатии [17].

Однако имеющиеся на сегодняшний день сведения не позволяют сделать вывод о наличии у данного препарата антиоксидантного эффекта и его роли в профилактике ДН.

Цели исследования – определение роли окислительного стресса в развитии ДН и оценка возможности фармакологической коррекции данного патогенетического фактора с помощью приема микронизированного фенофибрата.

Таблица 1. Клинические исследования антиоксидантных свойств фенофибрата

Авторы	Количество участников	Суточная доза препарата, мг	T наблюдения	Результаты
А.Е. Walker и соавт. [13]	24 здоровых добровольца	145	7 дней	↓ уровня окисленных липопротеидов на 21% ($p < 0,05$)
V. Melenovsky и соавт. [14]	29 пациентов с дислипидемией	200	10 нед	↓ ТБКАП ($p < 0,05$)
M. Broncel [15]	55 пациентов (20 здоровых добровольцев, 35 пациентов с ожирением и дислипидемией)	267	4 нед	↓ ТБКАП на 33% ($p < 0,05$) ↑ СОД на 31% ($p < 0,05$) ↑ каталазы на 35% ($p < 0,05$) ↑ глутатиона на 63% ($p < 0,05$)
I. Tkáč и соавт. [16]	20 пациентов с дислипидемией	300	8 нед	↑ глутатионпероксидазы на 80% ($p < 0,05$)

Материал и методы

В исследовании приняли участие 50 пациентов с СД типа 2 на пероральной сахароснижающей терапии.

Критерии включения: СД типа 2 на терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), длительность заболевания: <10 лет, HbA_{1c} : 6,5–10%; дислипидемия, возраст старше 18 лет, отсутствие противопоказаний к приему фенофибрата, способность выполнять рутинные визиты и назначения врача. **Критерии исключения:** печеночная и/или почечная недостаточность; тяжелая сердечная недостаточность; злокачественные новообразования, выявленные менее чем 5 лет назад; детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность и период лактации.

Проведение данного исследования было одобрено Комитетом по этике научных исследований РМАПО 07.04.2014, протокол № 4. Все участники исследования подписывали форму информированного согласия.

Для оценки ОС использовали следующие параметры: определение содержания продуктов перекисного окисления липидов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой [ТБК-активных продуктов (ТБКАП)], а также оценку антиоксидантной и прооксидантной активности плазмы крови с помощью новой методики, основанной на регистрации кинетической хемилюминесценции (ХЛ).

Уровень ТБК-активных продуктов определяли количественным способом с использованием набора ТБК-АГАТ (ООО «Агат-Мед», Россия) на спектрофотометре Specord 200 («Analytik Jena», Германия) по методике M. Mihaга и соавт. [17]

Антиоксидантную и прооксидантную активность плазмы оценивали методом кинетической ХЛ. Хемилюминесцентный анализ проводили на приборе SmartLum 100 («ДИСофт», Россия). В микропробирку объемом 1,5 мл помещали 50,0 мкл 50 мМ раствора 2,2'-азо-бис(2-амидинопропан) дигидрохлорида (АБАП) и 20,0 мкл 0,1 мМ люминола. Смесь перемешивали в течение 2 мин на встряхивателе «Vortex yellow line tts2» при частоте 1400 об/мин и инкубировали 20 мин в темноте при комнатной температуре. В кювету помещали необходимые количества нагретого (37 °С) в термостате буферного раствора и 70,0 мкл смеси АБАП и люминола и регистрировали свечение до достижения стационарного уровня при 37 °С, затем добавляли 10 мкл плазмы крови, предварительно разбавленной в 10 раз. Регистрацию прекращали после повторного выхода сигнала на плато. Общий объем про-

бы в кювете составлял 1000 мл. В качестве аналитических сигналов использовали: 1) площадь «провала» над кривой ХЛ как меру антиоксидантной активности (АОА) в единицах аскорбата натрия; 2) абсолютное повышение уровня ХЛ над плато ΔI (ПОА) [18].

Для оценки функционального состояния периферической нервной системы использовали анкетирование по шкале общего симптоматического счета (TSS – Total Symptom Score) и физикальное неврологическое обследование с присвоением балла по шкале неврологического дефицита в ногах (NIS-LL – Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs). Также всем участникам исследования проводилась стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) нижних конечностей на приборе «Нейроэлектромиограф-2» МБН, Россия с оценкой скорости распространения возбуждения (СРВ) по моторным и сенсорным волокнам.

Для оценки состояния основного обмена определяли уровень общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, ЛПОНП, триглицеридов, глюкозы, HbA_{1c} , мочевой кислоты с помощью автоматического биохимического анализатора «ADVIA 2400» («Siemens Healthcare Diagnostics», Германия).

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием программ Microsoft Excel 2010, Statistica (StatSoft Inc., 2000, США, версия 10.0), Graph Pad Prism 5 (GraphPad Software, Inc, 2013, США).

Результаты статистического анализа приведены в виде средних арифметических и их стандартного отклонения ($M \pm SD$), для данных с распределением, отличным от нормального, – медиана и межквартильный интервал. Достоверность отличий между группами оценивалась с помощью непараметрического *U*-критерия Манна–Уитни. Достоверность отличий внутри группы за период наблюдения оценивалась с помощью непараметрического *T*-критерия Вилкоксона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Коэффициенты корреляции рассчитывались по методу Пирсона.

Рандомным методом участники исследования были разделены на 2 группы. Пациенты 1-й группы (группа А, $n=22$) получали 145 мг микронизированного фенофибрата в дополнение к своей прежней сахароснижающей терапии; пациентам 2-й группы (группа В, $n=28$) никаких корректив в схему лечения не вносилось. Между группами не выявлено достоверных отличий по критерию Манна–Уитни

в биохимических показателях на момент начала исследования ($p>0,05$) (табл. 2). Продолжительность наблюдения составила 24 нед.

Таким образом, основную когорту исследования составили пациенты пожилого возраста с относительно небольшой продолжительностью заболевания СД типа 2 (~5–6 лет), абдоминальной формой ожирения и показателями гликемии, близкими к целевым значениям для данной категории пациентов.

Все пациенты получали ПССП, распределение пациентов внутри групп в зависимости от вида сахароснижающей терапии приведено в табл. 3.

Из производных сульфонилмочевины (СМ) в данном исследовании использовались глимепирид и гликлазид в средних и максимальных суточных дозировках.

Результаты

Оценка взаимосвязи между параметрами окислительного стресса и показателями функционального состояния периферической нервной системы

ПОА плазмы крови в условных единицах достоверно коррелировала с оценкой по шкале TSS в баллах $r=0,31$ ($p=0,03$) (рис. 2).

Кроме того, отмечалась достоверная отрицательная корреляция средней силы между ПОА плазмы крови и С-реактивного белка (СРВ) по *n. Suralis* $r=-0,395$ ($p=0,005$) (рис. 3).

Статистически достоверная зависимость между ПОА плазмы крови (непосредственного маркера окислительного стресса) и проявлениями ДН, по данным анкетирования (шкала TSS) и электрофизиологических тестов (ЭНМГ), указывает на участие ОС в развитии диабетической нейропатии.

Однако между уровнем ТБКАП и АОА, выраженной в аскорбатах натрия, с одной стороны, и показателями функционального состояния периферической нервной системы, с другой стороны, не найдено никакой статистически достоверной взаимосвязи.

Оценка влияния приема фенофибрата на показатели окислительного стресса

До начала исследования проверили принадлежность выборок А и В к одной совокупности. Результаты статистической обработки по критерию Манна–Уитни приведены в табл. 4.

Как следует из табл. 4, для всех изученных показателей можно принять гипотезу о статистически незначимом различии между группами.

Таблица 2. Клиническая характеристика групп больных на старте исследования

Показатель	Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=28)	p
Возраст, годы	61,6±6,1	59,9±8,2	0,28
Длительность диабета, годы	5,8±3,6	4,9±3,7	0,31
Окружность талии, см	109,7±11,2	108,6±12,4	0,35
Общий холестерин, ммоль/л	5,6±0,9	6,0±1,0	0,11
Триглицериды, ммоль/л	2,4±1,1	2,4±2,2	0,25
ЛПНП, ммоль/л	3,2±1,1	3,7±1,1	0,08
ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,9	1,1±0,3	0,18
HbA _{1c} , %	7,2±1,2	6,8±0,7	0,18
Мочевая кислота, мкмоль/л	392,1±61,7	352,2±71,9	0,06

Таблица 3. Распределение пациентов внутри групп в зависимости от вида сахароснижающей терапии

Сахароснижающая терапия	Основная группа (n=22), n	Группа сравнения (n=28), n
Метформин	9	10
Метформин + препараты СМ	12	17
СМ	1	1

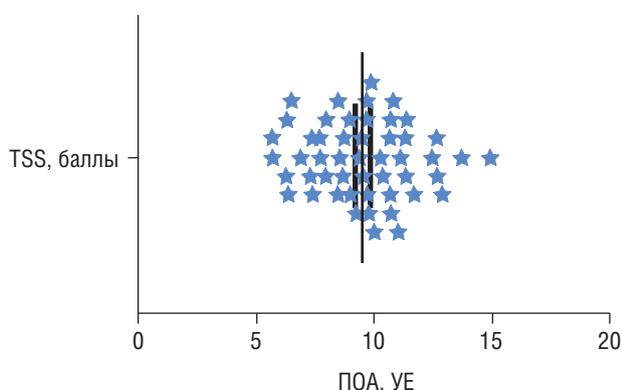


Рис. 1. Корреляционная зависимость оценки по шкале TSS и прооксидантная активность плазмы крови пациентов с СД типа 2

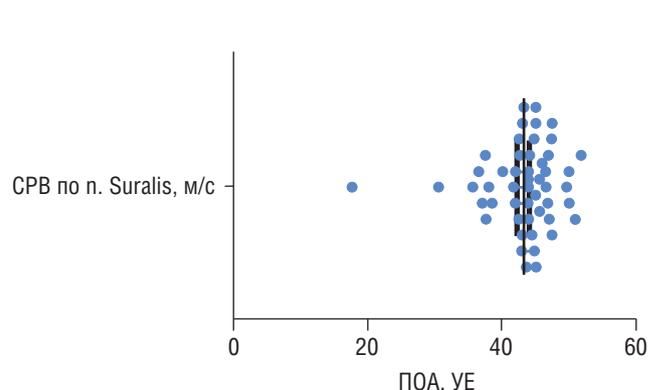


Рис. 2. Корреляция ПОА плазмы крови пациентов с сахарным диабетом типа 2 и скорости распространения возбуждения по *n. Suralis*

Были получены следующие массивы данных: ТБКАП, антиоксидантная и прооксидантная активность (АОА и ПОА) плазмы крови для исследуемой группы до лечения (А) и после лечения (А*) и группы контроля в начале (В) и в конце (В*) исследования (табл. 5).

Сравнение зависимых выборок в начале и конце исследования (А и А*, В и В*) проводили по G-критерию знаков, сравнение независимых выборок (А и В, А* и В*) – по критерию Манна–Уитни. Результаты обработки данных для основной группы приведены в табл. 6. В группе контроля не было статистически достоверных изменений данных показателей за период наблюдения ($p > 0,05$).

Согласно полученным данным в основной группе на фоне приема фенофибрат в течение 24 нед отмечалась достоверная динамика показателей окислительного стресса в виде уменьшения ПОА. Уровни АОА плазмы и ТБКАП статистически значимо не изменились.

Оценка влияния приема фенофибрат на функциональное состояние периферических отделов нервной системы пациентов с СД типа 2

Анкетирование и физикальный осмотр

На фоне терапии фенофибратом наблюдалось снижение балла по шкале общего симптоматического счета (ТSS) в основной группе с $9,6 \pm 2,5$ до $7,1 \pm 2,0$ ($p = 0,005$), в группе сравнения оценка по шкале ТSS достоверно увеличилась с $9,5 \pm 1,8$ до $9,7 \pm 1,9$ ($p < 0,05$). Выраженность неврологической симптоматики, по данным шкалы неврологического дефицита в ногах (NIS-LL), на фоне приема фенофибрат снизилась с $10,1 \pm 2,5$ до $8,2 \pm 2,7$ ($p < 0,05$), в группе сравнения недостоверно увеличилась с $9,4 \pm 2,6$ до $9,7 \pm 2,5$ ($p > 0,05$).

Результаты электрофизиологических тестов

В данном исследовании не обнаружено достоверного и клинически значимого изменения результатов ЭНМГ нижних конечностей на фоне приема фенофибрат, однако следует отметить, что в группе сравнения отмечалась отрицательная динамика результатов электрофизиологических тестов, несмотря на удовлетворительные показатели углеводного обмена. В частности средняя СРВ по *n. Suralis* снизилась с $44,1 \pm 4,5$ до $41,7 \pm 4,2$ м/с ($p = 0,004$).

По всей видимости, это указывает на прогрессирующий характер поражения периферических нервов у пациентов с СД даже при близкормальных значениях гликемического контроля.

Оценка влияния приема фенофибрат на показатели основного обмена

На фоне приема фенофибрат также отмечалось достоверное изменение ряда метаболических показателей, (табл. 7).

Таким образом на фоне терапии фенофибратом отмечалось достоверное улучшение показателей липидного и пуринового обмена. В группе сравнения за период наблюдения достоверных изменений показателей липидного и пуринового обмена не отмечалось.

За период наблюдения в обеих группах наблюдалась положительная динамика уровня HbA_{1c} : в основной группе содержание гликированного гемоглобина снизилось с $6,8 \pm 0,7$ до $6,6 \pm 0,73\%$ ($p = 0,15$), в группе сравнения – с $7,25 \pm 1,2$ до $6,9 \pm 1,3\%$ ($p = 0,21$); однако эти изменения не являлись статистически достоверными.

Таблица 4. Сравнение показателей окислительного стресса в основной группе и группе сравнения по критерию Манна–Уитни в начале исследования

Показатели окислительного стресса	U	z	p
АОА	273,0	0,67	0,50
ПОА	226,0	-1,59	0,11
ТБКАП	306,5	-0,02	0,98

Таблица 5. Показатели окислительного стресса в основной группе и группе сравнения; приведены медиана и интерквартильный размах

Показатели окислительного стресса	Основная группа исходно, А	Основная группа спустя 6 мес терапии фенофибратом, А*	Группа сравнения исходно, В	Группа сравнения спустя 6 мес наблюдения, В*
АОА ¹	2,27; 1,34	1,37; 0,65	1,60; 1,02	1,46; 0,80
ПОА ²	2,51; 1,46	1,84; 0,95	2,21; 0,86	1,95; 0,88
ТБКАП	3,0; 0,9	2,5; 2,0	3,1; 1,7	3,7; 2,6

¹ АОА приведена в единицах аскорбата натрия, мм. ² ПОА приведена в единицах активности пероксидазы из корней хрена.

Таблица 6. Сравнение показателей окислительного стресса в основной группе в начале и в конце исследования по критерию знаков

Показатели окислительного стресса	% v<V	z	p
АОА	31,8	1,49	0,13
ПОА	22,7	2,34	0,02
ТБКАП	45,4	0,21	0,83

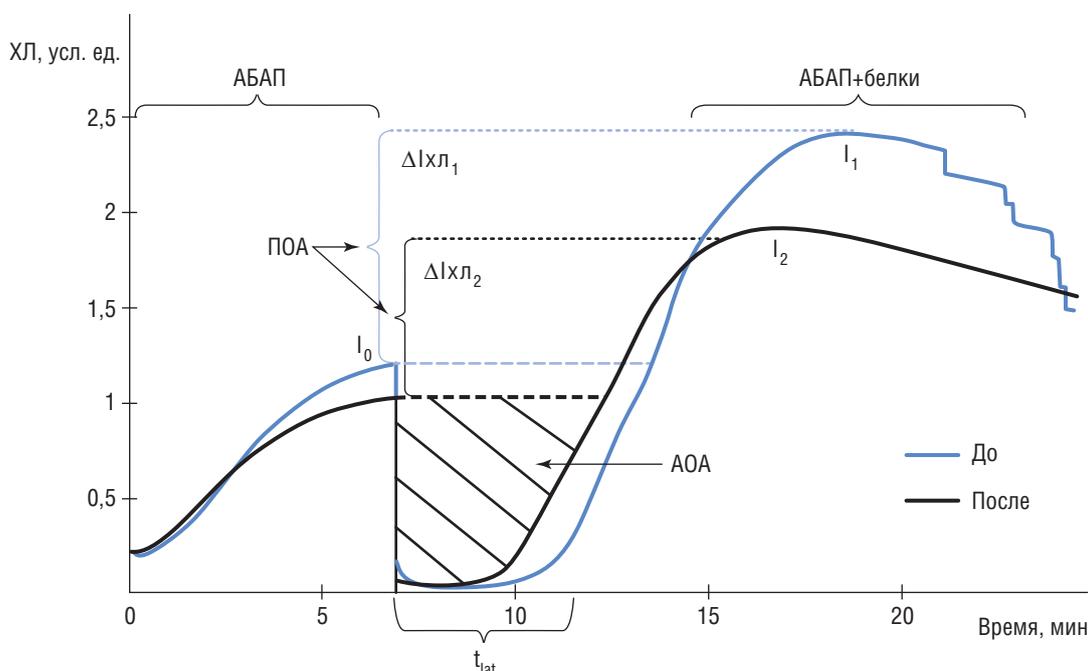


Рис. 3. Изменение характера кривой хемилюминесценции антиоксидантной активности и прооксидантной активности плазмы крови пациентов основной группы на фоне приема фенофибрата 145 мг/сут в течение 6 мес

Таблица 7. Динамика показателей липидного и пуринового обмена на фоне приема фенофибрата в дозе 145 мг/сут в течение 6 мес

Показатель	До	После	<i>p</i>
Мочевая кислота, мкмоль/л	352,2±71,9	295,7±86,7	<i>p</i> <0,05
Холестерин общий, ммоль/л	6,0±1,0	5,4±1,0	<i>p</i> <0,05
Триглицериды, ммоль/л	2,4±2,2	1,4±0,6	<i>p</i> <0,05
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,3	1,3±0,4	<i>p</i> <0,05
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	1,1±1,0	0,6±0,3	<i>p</i> <0,05

Обсуждение

Роль окислительного стресса в развитии СД типа 2 и его осложнений получила подтверждение как в экспериментальных животных моделях диабета, так и в клинических исследованиях. Однако диагностика ОС в рутинной врачебной практике затруднена в связи с отсутствием удобных в использовании высокоточных методик оценки данного показателя и короткого периода полураспада большинства свободных радикалов.

Для оценки ОС в данном исследовании мы использовали новую методику, основанную на регистрации кинетической ХЛ и характеризующую ОС посредством оценки АОА и ПОА плазмы крови [19].

При проведении корреляционного анализа была обнаружена взаимосвязь между прооксидантной активностью плазмы крови (объективным показателем ОС) и функциональным состоянием периферической нервной системы пациентов с СД типа 2, что свидетельствует об участии окислительного стресса в развитии диабетической полиневропатии. Обнаруженная зависимость указывает на то, что ПОА плазмы крови потенциально может быть рекомендована к использованию в качестве раннего лабораторного маркера ОС у пациентов с СД типа 2, указывая на высокий риск развития ДН.

В данном исследовании была изучена возможность коррекции оксидативного стресса с помощью перорального приема микронизированного фенофибрата в дозе 145 мг/сут.

Следует отметить, что ранее подтверждение способности данного препарата влиять на ОС в основном было получено в животных моделях, тогда как в клинических исследованиях не было получено достаточного числа убедительных доказательств наличия у фенофибрата антиоксидантного (АО) эффекта. АО эффект препарата не изучался у пациентов с СД типа 2 и ДН.

Ранее в 2 крупных многоцентровых исследованиях было показано, что фенофибрат достоверно снижает риск развития ДН и нетравматических ампутаций нижних конечностей. Однако механизм, посредством которого фенофибрат благотворно влияет на состояние периферических нервов у лиц с нарушениями углеводного обмена, до сих пор остается белым пятном в наших знаниях о фармакологическом действии данного препарата.

С помощью новой методики мы попытались установить, обладает ли фенофибрат антиоксидантным эффектом и связано ли это свойство препарата с его способностью улучшать прогноз у пациентов с СД типа 2 и ДП.

На фоне лечения отмечалось статистически достоверное снижение уровня прооксидантной активности плазмы крови – маркера ОС, связанного с развитием ДН. Кроме того, достоверно уменьшились клинические проявления ДН по шкалам TSS (на 26%) и NIS-LL (на 19%).

Таким образом, результаты данного исследования в совокупности с результатами предыдущих исследований указывают на наличие у фенофибрата АО эффекта и способности улучшать состояние периферических нервов у пациентов с СД типа 2.

Однако полученные данные не позволяют сделать однозначный вывод, что фенофибрат улучшает на периферические отделы нервной системы только посредством влияния на ОС. Судя по всему, имеет место комплексное действие, включающее помимо антиоксидантной активности ингибирование

хронического воспаления [20] и улучшение функции эндоневральных сосудов за счет гиполипидемического действия.

Комплексное действие препарата выгодно отличает его от других средств для патогенетически обоснованного лечения ДН, действие которых преимущественно направлено на один фактор патогенеза (чаще всего ОС).

Выводы

1. ПОА потенциально может быть использована в качестве маркера ОС у пациентов с СД типа 2, указывая на высокий риск развития ДН.

2. Микронизированный фенофибрат обладает АО действием и достоверно улучшает состояние периферической нервной системы у пациентов с СД типа 2.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Владимиров Юрий Андреевич – академик РАН, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской биофизики факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Проскурнина Елена Васильевна – кандидат химических наук, доцент кафедры медицинской биофизики факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Прудникова Марина Александровна – аспирант, кафедра эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва
E-mail: diabetes-mellitus@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Diabetes atlas IDF 2014. 6th ed.: P. 32–34.
2. Vinik A.I., Holland M.T., Le Beau J.M., Liuzzi F.J. et al. Diabetic neuropathies // *Diabetes Care*. 1992; Vol. 15: 1926–75.
3. Singh N., Armstrong D.G., Lipsky B.A. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005; Vol. 293: 217–28.
4. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения : учеб. пособие. 3-е изд. перераб. и доп. М. : ГЭОТАР Медиа, 2015. С. 135.
5. Mullarkey C.J., Edelstein D., Brownlee M. Free radical generation by early glycation products: A mechanism for accelerated atherogenesis in diabetes // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1990. Vol. 173. P. 932–939.
6. Du X.L., Edelstein D., Rossetti L., Fantus I.G. et al. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2000. Vol. 97. P. 1222–1226.
7. Taniguchi K., Xia L., Goldberg H.J., Lee K.W. et al. Inhibition of Src kinase blocks high glucose-induced EGFR transactivation and collagen synthesis in mesangial cells and prevents diabetic nephropathy in mice // *Diabetes*. 2013 Nov. Vol. 62, N 11. P. 3874–3886.
8. Hosseini A., Abdollahi M. Diabetic neuropathy and oxidative stress: Therapeutic perspectives // *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2013. Article ID 168039. 15 p.
9. Edwards J.L., Vincent A.M., Cheng H.T., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: mechanisms to management // *Pharm. Ther*. 2008. Vol. 120, N 1. P. 1–34.
10. Cameron N.E., Cotter M.A. Effects of antioxidants on nerve and vascular dysfunction in experimental diabetes // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1999. Vol. 45, N 2–3. P. 137–146.
11. Wang G., Liu X., Guo Q., Namura S. Chronic treatment with fibrates elevates superoxide dismutase in adult mouse brain microvessels // *Brain Res*. 2010 Nov 4. Vol. 1359. P. 247–255.
12. Arnaiza S.L., Travacio M., Monserrat A.J., Cutrina J.C. et al. Chemiluminescence and antioxidant levels during peroxisome proliferation by fenofibrate // *Biochim. Biophys. Acta*. 1997 May 24. Vol. 1360, N 3. P. 222–228.
13. Walker A.E., Kaplon R.E., Lucking S.M., Russell-Nowlan M.J. et al. Fenofibrate improves vascular endothelial function by reducing oxidative stress while increasing endothelial nitric oxide synthase in healthy normolipidemic older adults // *Hypertension*. 2012 Dec. Vol. 60, N 6. P. 1517–1523.
14. Melenovsky V., Malik J., Wichterle D., Simek J. et al. Comparison of the effects of atorvastatin or fenofibrate on nonlipid biochemical risk factors and the LDL particle size in subjects with combined hyperlipidemia // *Am. Heart J*. 2002 Oct. Vol. 144, N 4. P. E6.
15. Broncel M., Cieslak D., Koter-Michalak M., Duchnowicz P. et al. The anti-inflammatory and antioxidants effects of micronized fenofibrate in patients with visceral obesity and dyslipidemia // *Pol. Merkur. Lekarski*. 2006 May. Vol. 20, N 119. P. 547–550.
16. Tkac I., Molcanyiova A., Javorsky M., Kozarova M. Fenofibrate treatment reduces circulating conjugated diene level and increases glutathione peroxidase activity // *Pharmacol. Res*. 2006 Mar. Vol. 53, N 3. P. 261–264.

17. Davis T.M., Yeap B.B., Davis W.A., Bruce D.G. Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study // *Diabetologia*. 2008 Apr. Vol. 51, N 4. P. 562–566.

18. Mihara M., Uchiyama M., Fukazawa K. Thiobarbituric acid value on fresh homogenate of rat as a parameter of lipid peroxidation in aging, CCL, intoxication and vitamin E deficiency // *Biochem. Med.* 1980. Vol. 23, N 3. P. 302–311.

19. Проскурнина Е.В., Созарукова М.М., Полимова А.М., Прудникова М.А. и др. Кинетическая хемилюминесценция как метод оценки окислительного стресса при обследовании пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Бюл. экспер. биол.* 2016. № 1. С. 149–153.

20. Алексеев А.В., Проскурнина Е.В., Владимиров Ю.А. Определение антиоксидантов методом активированной хемилюминесценции // *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия*. 2012. Т. 53, № 3. С. 187–193.

REFERENCES

1. Diabetes atlas IDF 2014. 6th ed.: 32–4.
2. Vinik A.I., Holland M.T., Le Beau J.M., Liuzzi F.J. et al. Diabetic neuropathies. *Diabetes Care*. 1992; Vol. 15: 1926–75.
3. Singh N., Armstrong D.G., Lipsky B.A. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005; Vol. 293: 217–28.
4. Ametov A.S. Type 2 diabetes mellitus: problems and solutions: tutorial. 3rd ed. Moscow : GEOTAR Media, 2015; 135. (in Russian)
5. Mullarkey C.J., Edelstein D., Brownlee M. Free radical generation by early glycation products: A mechanism for accelerated atherogenesis in diabetes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990; Vol. 173: 932–9.
6. Du X.L., Edelstein D., Rossetti L., Fantus I.G. et al. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2000; Vol. 97: 1222–6.
7. Taniguchi K., Xia L., Goldberg H.J., Lee K.W. et al. Inhibition of Src kinase blocks high glucose-induced EGFR transactivation and collagen synthesis in mesangial cells and prevents diabetic nephropathy in mice. *Diabetes*. 2013; Vol. 62 (11): 3874–86.
8. Hosseini A., Abdollahi M. Diabetic neuropathy and oxidative stress: Therapeutic perspectives. *Oxid Med Cell Longev*. 2013. Article ID 168039. 15 p.
9. Edwards J.L., Vincent A.M., Cheng H.T., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharm Ther.* 2008; Vol. 120 (1): 1–34.
10. Cameron N.E., Cotter M.A. Effects of antioxidants on nerve and vascular dysfunction in experimental diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999; Vol. 45 (2–3): 137–146.
11. Wang G., Liu X., Guo Q., Namura S. Chronic treatment with fibrates elevates superoxide dismutase in adult mouse brain microvessels. *Brain Res*. 2010; Vol. 1359: 247–55.
12. Arnaiza S.L., Travacioa M., Monserratb A.J., Cutrina J.C. et al. Chemiluminescence and antioxidant levels during peroxisome proliferation by fenofibrate. *Biochim Biophys Acta*. 1997; Vol. 1360 (3): 222–8.
13. Walker A.E., Kaplon R.E., Lucking S.M., Russell-Nowlan M.J. et al. Fenofibrate improves vascular endothelial function by reducing oxidative stress while increasing endothelial nitric oxide synthase in healthy normolipidemic older adults. *Hypertension*. 2012; Vol. 60 (6): 1517–23.
14. Melenovsky V., Malik J., Wichterle D., Simek J. et al. Comparison of the effects of atorvastatin or fenofibrate on nonlipid biochemical risk factors and the LDL particle size in subjects with combined hyperlipidemia. *Am Heart J*. 2002; Vol. 144 (4): E6.
15. Broncel M., Cieslak D., Koter-Michalak M., Duchnowicz P. et al. The anti-inflammatory and antioxidants effects of micronized fenofibrate in patients with visceral obesity and dyslipidemia. *Pol Merkur Lekarski*. 2006; Vol. 20 (119): 547–50.
16. Tkac I., Molcanyiova A., Javorsky M., Kozarova M. Fenofibrate treatment reduces circulating conjugated diene level and increases glutathione peroxidase activity. *Pharmacol Res*. 2006; Vol. 53 (3): 261–4.
17. Davis T.M., Yeap B.B., Davis W.A., Bruce D.G. Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the fremantle diabetes study. *Diabetologia*. 2008; Vol. 51 (4): 562–6.
18. Mihara M., Uchiyama M., Fukazawa K. Thiobarbituric acid value on fresh homogenate of rat as a parameter of lipid peroxidation in aging, CCL, intoxication and vitamin E deficiency. *Biochem Med.* 1980; Vol. 23 (3): 302–11.
19. Proskurnina E.V., Sozarukova M.M., Polimova A.M., Prudnikova M.A. et al. Kinetic chemiluminescence as a method of oxidative stress assessing in examination of patients with type 2 diabetes mellitus. *Byulleten' eksperimental'noy biologii* [Bulletin of Experimental Biology]. 2016; 1: 149–53. (in Russian)
20. Alekseev A.V., Proskurnina E.V., Vladimirov Yu.A. Antioxidants determination with activated chemiluminescence method. *Bulletin of Moscow University. Series 2. Chemistry. Bulletin of Moscow University. Series 2. Chemistry*. 2012; Vol. 53 (3): 187–93. (in Russian)