

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АГОНИСТОВ PPAR $\alpha$ и PPAR $\gamma$ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ КИСЛОРОД-ИНДУЦИРОВАННОЙ РЕТИНОПАТИИ

Гаврилова Н.А.<sup>1</sup>, Гаджиева Н.С.<sup>1</sup>, Комова О.Ю.<sup>1</sup>, Карамышева Е.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: ol-komo@yandex.ru

В настоящее время одной из важнейших медико-социальных проблем в офтальмологии является патология сетчатки, связанная с неоваскуляризацией, которая приводит к значительному снижению зрения, слепоте и инвалидности. Результаты исследований последних лет свидетельствуют, что еще одной из возможных терапевтических мишеней при патологии, связанной с формированием неоваскуляризации, могут являться PPARs. На экспериментальной модели кислород-индуцированной ретинопатии проведен анализ эффективности применения фенофибратной композиции и пиоглитазона. Установлено, что при использовании фенофибратной композиции в виде инстилляций у животных с кислород-индуцированной ретинопатией в сетчатке сохраняется более высокий уровень содержания мембранных белков плотных контактов ( $p < 0,05$ ), при использовании пиоглитазона интравитреально и фенофибратной композиции в виде инстилляций снижается уровень содержания ФНО- $\alpha$ , ICAM-1 и VEGF, меньше площадь ретиальной неоваскуляризации ( $p < 0,05$ )

Ключевые слова: сетчатка, гематоретинальный барьер, кислород-индуцированная ретинопатия, ретиальная неоваскуляризация, окклюдин, клаудин -1, -2, -5, VEGF, ФНО- $\alpha$ , ICAM-1.

## RESULTS OF AGONISTS PPAR $\alpha$ AND PPAR $\gamma$ IN MODEL OXYGEN-INDUCED RETINOPATHY

Gavrilova N.A.<sup>1</sup>, Gadzhieva N.S.<sup>1</sup>, Komova O.Y.<sup>1</sup>, Karamysheva E.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, e-mail: ol-komo@yandex.ru

Currently most important medical and social problem in ophthalmology is pathology retina associated with neovascularization, which leads to a significant reduction in vision, blindness and disability. Results of studies in recent years show that PPARs can be therapeutic target in the pathology associated with the formation of neovascularization. In an experimental model of oxygen-induced retinopathy were analyzed the effectiveness of pioglitazone and fenofibrat composition. It is found that by using of fenofibrat in the form of eye drops in animals with oxygen-induced retinopathy in the retina retained higher levels of membrane proteins of tight junctions ( $p < 0.05$ ); by using intravitreal pioglitazone and fenofibrat in the form of eye drops decreased the level of TNF- $\alpha$ , ICAM-1 and VEGF, reduced the area of retinal neovascularization. ( $p < 0.05$ )

Keywords: retina, blood-retinal barrier, oxygen-induced retinopathy, retinal neovascularization, occludin, claudin -1, -2, -5, VEGF, TNF- $\alpha$ , ICAM-1.

В настоящее время одной из важнейших медико-социальных проблем в офтальмологии является патология сетчатки, связанная с неоваскуляризацией, которая приводит к значительному снижению зрения, слепоте и инвалидности. При разработке современных антиангиогенных стратегий терапевтической мишенью на сегодняшний день в основном является эндотелиальный сосудистый фактор роста (Vascular Endothelial Growth Factor - VEGF) [20; 22]. В связи с многофакторностью патогенетического механизма формирования патологического ангиогенеза анти-VEGF терапия, блокирующая биологическое действие VEGF, не всегда бывает эффективной. Результаты исследований последних лет свидетельствуют, что еще одной из возможных терапевтических мишеней при патологии, связанной с формированием неоваскуляризации, могут являться PPARs.

PPARs (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors) - ядерные рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором и регулирующие экспрессию генов. Идентифицировано 3 изоформы PPARs: альфа, гамма и дельта (бета) с различным числом аминокислотных остатков, обладающих различными функциями [3]. Экспрессируются PPARs в тканях с высоким уровнем митохондриального окисления жирных кислот - в печени, почках, сердце, скелетных мышцах и сетчатке, присутствуют в моноцитах, макрофагах и эндотелиальных клетках [3; 6; 7; 17]. В сетчатке PPARs интенсивно экспрессируются во всех слоях [12], только в клетках пигментного эпителия выявлены представители всех типов PPARs - PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$ / $\delta$ 1, PPAR $\beta$ / $\delta$ 2, PPAR $\gamma$ 1 и PPAR $\gamma$ 2 [9].

При экспрессии в эндотелиальных клетках PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$ / $\delta$  и PPAR $\gamma$  регулируют процессы клеточной пролиферации, ангиогенеза, адгезии, агрегации и воспаления. PPAR $\alpha$  и PPAR $\gamma$  обладают преимущественно антиангиогенными свойствами (увеличивают экспрессию антиангиогенных и ингибируют экспрессию проангиогенных факторов). PPAR  $\beta$ / $\delta$  обладают проангиогенными свойствами, участвуют в процессах клеточной пролиферации, ангиогенеза и воспаления [4].

К PPAR- $\alpha$ -агонистам относятся препараты фармакологической группы фибраты - Фенофибрат, Трайкор и др. с основным механизмом действия гиполипидемическим.

Установлено, что в результате активации PPAR- $\alpha$  с помощью PPAR- $\alpha$ -агонистов блокируется VEGF-индуцированная пролиферация эндотелиальных клеток пупочной вены человека за счет снижения экспрессии VEGFR2 - рецептора VEGF [19].

При активации PPAR- $\alpha$  блокируется VEGF-индуцированная неоваскуляризация роговицы за счет повышения продукции антиангиогенных факторов (тромбоспондин-1, эндостатин) и ингибирования фактора роста фибробластов, обладающих проангиогенными свойствами [23].

При культивировании клеток пигментного эпителия сетчатки с добавлением фенофибровой кислоты значительно снижается индуцированное нарушение плотности клеточного монослоя и, соответственно, его гиперпроницаемость [26; 27]. Wang S. с соавт. [29] было установлено, что при культивировании клеток пигментного эпителия в условиях высокой концентрации глюкозы и гипоксии снижается экспрессия генов окклюдина и клаудина-1. Однако результаты перечисленных работ свидетельствуют о возможности предотвращения нарушения проницаемости только внешнего гематоретинального барьера.

В исследовании Lu B. с соавт. [18] было установлено, что при использовании фенофибрата в инстилляциях его концентрация и концентрация его активного метаболита - фенофибровой кислоты, активирующей рецепторы PPAR $\alpha$ , была значительно выше, чем при пероральном применении. Авторами было также установлено, что применение

фенофибрата в инстилляциях является безопасным и эффективным. Роговица остается прозрачной, слезная пленка сохраняет свои физико-химические свойства, активность апоптоза в клетках сетчатки не отличается от контроля. Установлено, что при инстилляциях фенофибрата в течение 4 недель у крыс со стрептозотоциновым диабетом достоверно ниже уровень лейкостаза в сосудах сетчатки и их проницаемость. В результате проведения клинических исследований было выявлено, что при использовании фенофибрата - агониста экспрессии PPAR $\alpha$  течение диабетической ретинопатии носит более благоприятный характер [8; 15].

Определенный интерес на сегодняшний день представляет препарат пиоглитазон из группы тиазолидиндионов (глитазонов) - селективных агонистов ядерных рецепторов PPAR $\gamma$  с гипогликемическим и гиполипидемическим фармакологическим механизмом действия, используется при сахарном диабете 2 типа.

На экспериментальной модели индуцированной хориоидальной неоваскуляризации выявлено, что пиоглитазон, активируя экспрессию PPAR $\gamma$  в сетчатке животных, блокирует проангиогенные эффекты bFGF (фактора роста фибробластов) и предотвращает активное формирование неоваскуляризации [1]. При применении пиоглитазона на модели кислород-индуцированной ретинопатии было выявлено, что уменьшаются площадь неоваскуляризации и площадь облитерированных сосудов сетчатки и увеличивается площадь физиологической васкуляризации [13].

При индуцированном подавлении экспрессии PPAR $\gamma$  в сетчатке, развивающейся у животных с экспериментальным диабетом и кислород-индуцированной ретинопатией, наоборот, нарушается барьерная функция эндотелия и активно начинается формирование неоваскуляризация [25; 28].

Кроме того, PPAR $\gamma$  обладают нейропротективным действием, предотвращая накопление жирных кислот в сетчатке [10]. При активации PPAR $\gamma$  повышается экспрессия и активируются ферменты антиоксидантной системы - супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы [5]. При диабетической ретинопатии пиоглитазон корректирует дисбаланс между NO и эндотелином [16; 21; 24].

Однако данный препарат пациентам с сахарным диабетом 2 типа рекомендуется назначать с осторожностью в связи с возможностью формирования отечного синдрома. По результатам исследования одних авторов, макулярный отек в группах пациентов с сахарным диабетом 2 типа, использующих тиазолидиндионы в комплексном лечении, развивается в 1,3%, не использующих тиазолидиндионы - в 0,2% случаев [11; 14]. По результатам другого исследования, наличие связи между макулярным отеком у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и применением тиазолидиндионов выявлено не было [2].

Полученные результаты позволяют предположить, что данные препараты могут быть реальными претендентами на роль ингибиторов неоангиогенеза в офтальмологии. Для подтверждения этого предположения необходимо провести более детальные, всесторонние исследования.

### **Цель исследования**

На экспериментальной модели кислород-индуцированной ретинопатии провести анализ эффективности применения фенофибратной композиции и пиоглитазона.

### **Материал и методы исследования**

Работа проведена на 60 крысах (120 глаз) линии albino Wistar, выращенных в питомнике лабораторных животных «Столбовая» Российской академии медицинских наук. Исследования проводились в соответствии с Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных (National Academy press, 1996).

#### *Экспериментальная модель кислород-индуцированной ретинопатии*

С 7-го по 12-й день жизни животные вместе с кормящими матерями находились в условиях гипероксии - в инкубаторе, подключенном к кислородному концентратору Atmung 5L-I с непрерывной подачей 100%-ного кислорода под давлением (насыщенность кислорода в инкубаторе составляла  $75\pm 5\%$ ). Для предотвращения формирования респираторного дистресс-синдрома у самок производилась их замена; с этой целью для подкорма и проведения очистительных работ инкубатор ежедневно открывался не более чем на 5 минут. В комнатные условия - условия относительной гипоксии (содержание кислорода 21%) - животные переводились на 12-е сутки.

Инстилляции фенофибратной композиции (фенофибрат, натрия лаурилсульфат, гиалуроновая кислота и дрю, рН = 6,7) производили в течение 5 дней (12-17-й день жизни животного), четыре раза в день, в контроле использовали аналогичную композицию без фенофибрата. Режим закапывания был определен в связи с данными, полученными Lu B. с соавт. [18]: максимальная концентрация фенофибровой кислоты - активного метаболита фенофибрата в сетчатке авторами была зарегистрирована в интервале времени 4-6 часов после закапывания, через 12 часов ее концентрация была минимальной.

Пиоглитазон 0,2 мкл (100 мкмоль/л) растворяли в 0,1%-ном диметилсульфоксиде (ДМСО) и вводили интравитреально на 12-е сутки жизни, в контроле вводили 0,1% ДМСО без пиоглитазона.

Анализ уровня содержания ФНО- $\alpha$ , ICAM-1 и VEGF проводился на 15-е и 18-е постнатальные сутки, уровня содержания мембранных белков плотных контактов и площади ретиальной неоваскуляризации - на 18-е сутки; в каждую из 4 опытных групп - применение фенофибратной композиции, пиоглитазона, комбинированного их применения и

ранибизумаба, группу экспериментальных и интактных животных было включено 10 животных, по 5 животных на каждый день исследования (15-е и 18-е сутки).

Для проведения исследования животные были подвергнуты эвтаназии согласно требованиям «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986). Энуклеация проводилась по стандартному протоколу.

Для определения содержания белков клеточных контактов – окклюдина, клаудина -1, -2 и -5 проводили Вестерн-блот анализ с использованием крысиных антител (Zymed Laboratories, США) к белкам плотных контактов, клаудину-5 (1:5000), окклюдину и клаудину-1 (1:2000) и клаудину-2 (1:1000). Денситометрический анализ Вестерн-блот сигналов проводили с использованием программного обеспечения ImageJ.

Определение уровней содержания ФНО- $\alpha$ , ICAM1 и VEGF и в гомогенатах сетчатки проводилось иммуноферментным методом с использованием наборов Rat TNF-alpha ELISA kit, Rat ICAM1 ELISA kit, Rat VEGF DuoSet ELISA kit, фирмы R&D Systems, Inc., USA, в соответствии с инструкциями изготовителя. Общую концентрацию белка в гомогенатах сетчатки определяли с помощью анализа Брэдфорда.

#### **Методика приготовления и исследования тотальных препаратов сетчатки**

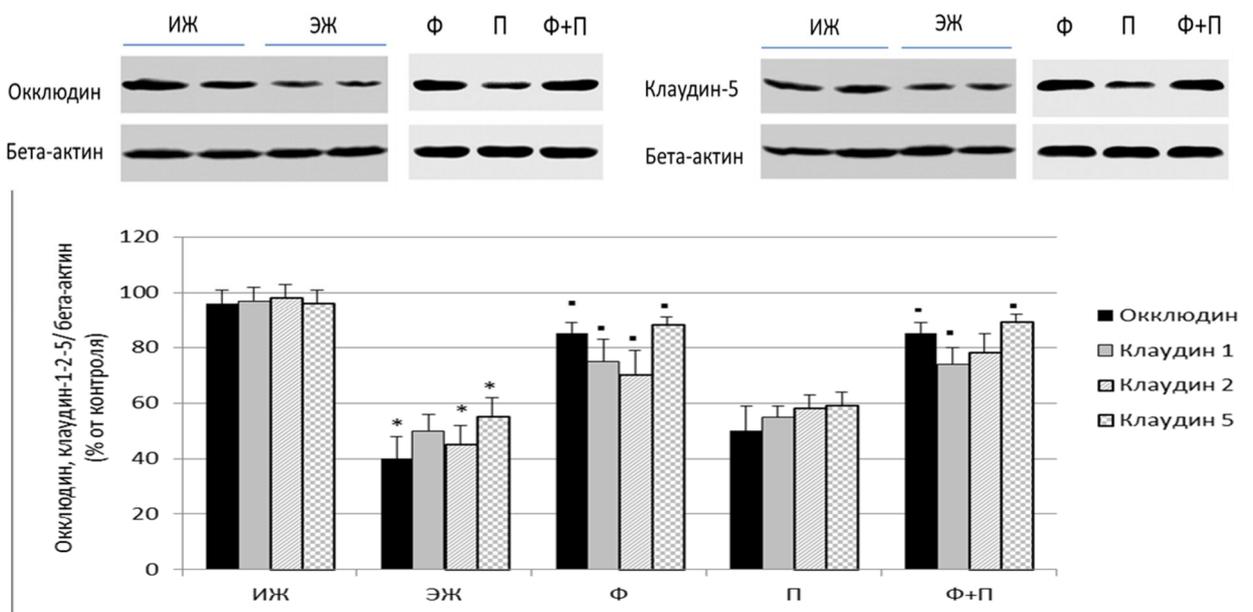
После энуклеации глаза препарировали под бинокулярным микроскопом. Извлеченную сетчатку фиксировали в 4%-ном растворе параформальдегида в течение суток при температуре +4 °С. После тщательной промывки в фосфатном буфере сетчатку погружали в раствор биотинилированного изолектина B4 Griffonia simplicifolia (Vector Laboratories, США) в разведении 1:100 в физиологическом растворе с фосфатным буфером (PBS) pH 7,2-7,4 в течение 12 часов при +4 °С. В дальнейшем сетчатку погружали в раствор стрептавидина, конъюгированного с флуоресцентными красителями Cy3 или FITC (Jackson ImmunoResearch, Великобритания) на 1 час при комнатной температуре для визуализации сосудистой сети. После трехкратной промывки в фосфатном буфере сетчатку помещали на предметное стекло, покрывали глицерином и покровным стеклом.

Компьютерный анализ цифровых изображений сосудов сетчатки.

Производили компьютерный анализ изображений сетчатки, полученных с помощью инвертированного микроскопа Olimpus KX-100 с цифровой фотокамерой Olympus DP72 и объективами 10x, 20x, 40x в свете флуоресценции Cy3 и FITC. С помощью автоматизированного программного обеспечения SWIFT\_NV была проведена количественная оценка средней площади васкуляризации в пределах поверхностного ретинального слоя.

#### **Результаты**

В группе экспериментальных животных выявлено достоверное снижение уровня содержания мембранных белков плотных контактов - окклюдина, клаудина -1, -2 и -5, что свидетельствует о нарушении проницаемости гематоретинального барьера. В группах животных с применением фенофибратной композиции и комбинированным ее применением с пиоглитазоном уровень содержания белков плотных контактов был выше ( $p < 0,05$ ), чем в экспериментальной группе; в группе с комбинированным применением препаратов уровень клаудина-5 составлял  $89 \pm 3,2\%$ , окклюдина -  $85 \pm 4,3\%$ , клаудина-2 и клаудина-1 -  $78 \pm 7,2\%$  и  $74 \pm 6,1\%$  соответственно (рисунок).



*Мембранные белки плотных контактов (окклюдин, клаудин -1-2-5) у животных с кислород-индуцированной ретинопатией при инстилляции фенофибратной композиции и интравитреальном введении пиоглитазона*

*Примечание: \*  $p < 0,05$  - достоверность различий в группах ЭЖ и ИЖ*

*■  $p < 0,05$  - достоверность различий с группой ЭЖ*

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение фенофибрата в используемой композиции позволяет предотвратить резкое нарушение проницаемости гематоретинального барьера.

Уровень содержания ФНО- $\alpha$  на 15-е сутки во всех группах животных с использованием фенофибратной композиции и пиоглитазона был достоверно ниже, чем в группе экспериментальных животных, в группе с комбинированным применением препаратов его уровень был снижен в 2,8 раза и достоверно отличался от групп с изолированным применением. Уровень содержания ФНО- $\alpha$  на 18-е сутки при использовании фенофибратной композиции и комбинированного применения препаратов достоверно не отличался от уровня его содержания в интактной группе и был достоверно ниже, чем в группе с интравитреальным введением пиоглитазона (табл. 1).

**Таблица 1**

Уровень содержания ФНО- $\alpha$  (пг/мг) у животных с кислород-индуцированной ретинопатией при инстилляциях фенофибратной композиции и интравитреальном введении пиоглитазона

Группы животных	Сутки наблюдения	
	15	18
Фенофибрат	115,4 $\pm$ 4,17*	68,13 $\pm$ 1,23*
Пиоглитазон	145,3 $\pm$ 5,21*	82,23 $\pm$ 4,23*†
Фенофибрат + Пиоглитазон	75,21 $\pm$ 6,23*†	61,12 $\pm$ 3,23*
Экспериментальные животные	207,19 $\pm$ 18,32	121,31 $\pm$ 10,12
Интактные животные	54,53 $\pm$ 8,08	53,02 $\pm$ 9,91

\* $p < 0,05$  - достоверность различий с ЭЖ

† $p < 0,05$  - достоверность различий между группами с применением препаратов

Во всех группах животных с использованием фенофибрата и пиоглитазона на 15-е и 18-е сутки уровень содержания молекулы клеточной адгезии ICAM-1 был достоверно ниже, чем в группе экспериментальных животных, достоверной разницы между группами выявлено не было (табл. 2).

**Таблица 2**

Уровень содержания ICAM-1 (пг/мг) у животных с кислород-индуцированной ретинопатией при инстилляциях фенофибратной композиции и интравитреальном введении пиоглитазона

Группы животных	Сутки наблюдения	
	15-е	18-е
Фенофибрат	241,4 $\pm$ 7,37*	215,4 $\pm$ 6,37*
Пиоглитазон	251,1 $\pm$ 6,65*	230,3 $\pm$ 9,21*
Фенофибрат + пиоглитазон	243,5 $\pm$ 5,48*	225,2 $\pm$ 7,27*
Экспериментальные животные	309,2 $\pm$ 6,13	280,8 $\pm$ 5,23
Интактные животные	165,1 $\pm$ 4,45	150,9 $\pm$ 4,27

\* $p < 0,05$  - достоверность различий с ЭЖ

Уровень содержания VEGF на 15-е и 18-е сутки во всех группах был достоверно ниже, чем в группе экспериментальных животных, на 15-е сутки в группе животных с комбинированным применением был ниже, чем при изолированном их применении ( $p < 0,05$ ) и во всех группах достоверно выше, чем в группе сравнения с интравитреальным введением ранибизумаба (табл. 3).

**Таблица 3**

Уровень содержания VEGF (пг/мг) у животных с кислород-индуцированной ретинопатией при инстилляциях фенофибратной композиции и интравитреальном введении пиоглитазона

Группы животных	Сутки наблюдения	
	15-е	18-е
Фенофибрат	28,32 $\pm$ 0,34* $\forall$	3,65 $\pm$ 0,08*
Пиоглитазон	25,78 $\pm$ 1,23* $\forall$	3,21 $\pm$ 0,07*

Фенофибрат + пиоглитазон	23,31 ± 0,18*†‡	3,12 ± 0,02*
Ранибизумаб	19,12 ± 0,15*	2,93 ± 0,05*
Экспериментальные животные	37,15 ± 16,45	5,0 ± 0,04
Интактные животные	10,05 ± 1,08	2,53 ± 0,09

\*p<0,05 - достоверность различий с ЭЖ

†p<0,05 - достоверность различий между группами с применением препаратов

‡p<0,05 - достоверность различий с группой сравнения

Площадь ретиальной неоваскуляризации в группах с изолированным и комбинированным применением фенофибратной композиции и пиоглитазона была достоверно меньше, чем в экспериментальной группе, достоверной разницы между группами выявлено не было (табл. 4).

**Таблица 4**

Площадь ретиальной неоваскуляризации у животных с кислород-индуцированной ретинопатией при инстилляциях фенофибратной композиции и интравитреальном введении пиоглитазона (18-е сутки)

Группы животных	Площадь ретиальной неоваскуляризации (%)
Фенофибрат	1,6 ± 0,03*
Пиоглитазон	1,8 ± 0,03*
Фенофибрат + Пиоглитазон	1,3 ± 0,02*
Ранибизумаб	1,7 ± 0,04*
Экспериментальные животные	4,9 ± 0,21*

\*p<0,05 - достоверность различий с ЭЖ

Между уровнем содержания ФНО-а, VEGF и площадью ретиальной неоваскуляризации при использовании препаратов агонистов PPAR $\alpha$  и PPAR $\gamma$  выявлено наличие средней корреляционной зависимости ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,05$  и  $r = 0,61$ ;  $p < 0,05$  соответственно), что свидетельствует о наличии у представителей этих групп препаратов других ангиогенных механизмов.

#### **Выводы:**

1. При использовании фенофибратной композиции в виде инстилляций у животных с кислород-индуцированной ретинопатией сохраняется более высокий ( $p < 0,05$ ), чем в экспериментальной группе, уровень содержания мембранных белков плотных контактов – окклюдина и клаудина-1, -2 и -5 в ретиальной ткани, что свидетельствует о предотвращении резкого нарушения проницаемости гематоретиального барьера.
2. При использовании фенофибратной композиции и пиоглитазона у животных с кислород-индуцированной ретинопатией достоверно снижается уровень содержания ФНО-а, наиболее выраженный результат ( $p < 0,05$ ) наблюдается на 15-е сутки при комбинированном их применении.

3. При изолированном и комбинированном применении фенофибрата и пиоглитазона без достоверной разницы у животных с кислород-индуцированной ретинопатией на 15-е сутки снижается ( $p < 0,05$ ) уровень содержания ICAM-1.

4. Уровень содержания VEGF на 15-е и 18-е сутки во всех группах животных с применением фенофибрата и пиоглитазона достоверно ниже, чем в группе экспериментальных животных, наиболее выраженный результат наблюдается в группе животных с комбинированным их применением на 15-е сутки. Во всех группах животных на 15-е сутки уровень содержания VEGF достоверно выше, чем в группе с интравитреальным введением Ранибизумаба.

5. Площадь ретинальной неоваскуляризации в группах с изолированным и комбинированным применением фенофибрата и пиоглитазона достоверно меньше, чем в экспериментальной группе.

6. Между уровнем содержания ФНО- $\alpha$ , VEGF и площадью ретинальной неоваскуляризации при использовании препаратов агонистов PPAR $\alpha$  и PPAR $\gamma$  наблюдается наличие средней корреляционной зависимости, что свидетельствует о наличии у представителей этих групп препаратов других ангиогенных механизмов.

Наличие при использовании фенофибрата и пиоглитазона более высокого уровня содержания VEGF, чем при применении ранибизумаба, может иметь определенное положительное значение. При их применении одновременно с анти-VEGF препаратами, количество использования последних может быть ограничено и могут быть предотвращены, соответственно, их возможные неблагоприятные эффекты - апоптоз эндотелиальных клеток и ишемия (используемые на сегодняшний день анти-VEGF препараты не являются селективными).

Полученные результаты свидетельствуют о возможности и эффективности применения агонистов PPAR $\alpha$  и PPAR $\gamma$  при патологии, связанной с формированием патологической неоваскуляризации; с целью уточнения механизмов их действия необходимо проведение дальнейших исследований.

### Список литературы

1. Aljada A., O'Connor L., Fu Y.Y., Mousa S.A. PPAR $\gamma$  ligands, rosiglitazone and pioglitazone, inhibit bFGF- and VEGF-mediated angiogenesis // *Angiogenesis*. - 2008. - Vol. 11. - № 4. - P. 361–367.
2. Ambrosius W.T., Danis R.P., Goff D.C. et al. Lack of association between thiazolidinediones and macular edema in type 2 diabetes: the ACCORD eye substudy // *Archives of*

Ophthalmology. - 2010. - Vol. 128. - № 3. - P. 312–318.

3. Auboeuf D., Rieusset J., Fajas L. et al. Tissue distribution and quantification of the expression of mRNAs of peroxisome proliferator-activated receptors and liver X receptor- $\alpha$  in humans: no alteration in adipose tissue of obese and NIDDM patients // *Diabetes*. - 1997. - Vol. 46. - № 8. - P. 1319–1327.

4. Bishop-Bailey D. PPARs and angiogenesis // *Biochemical Society Transactions*. - 2011. - Vol. 39. - P. 1601–1605.

5. Bordet R., Ouk T., Petrault O. et al. PPAR: a new pharmacological target for neuroprotection in stroke and neurodegenerative diseases // *Biochemical Society Transactions*. - 2006. - Vol. 34. - № 6. - P. 1341–1346.

6. Braissant O., Foufelle F., Scotto C., Dauça M., Wahli W. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR- $\alpha$ , - $\beta$ , and - $\gamma$  in the adult rat // *Endocrinology*. - 1996. - Vol. 137. - № 1. - P. 354–366.

7. Cano M. del V., Gehlbach P. L. PPAR- $\alpha$  ligands as potential therapeutic agents for wet age-related macular degeneration // *PPAR Research*. - 2008. - Vol. 2008. - P. 5.

8. Chew E.Y., Ambrosius W.T., Davis M.D. et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes // *The New England Journal of Medicine*. - 2010. - Vol. 363. - № 3. - P. 233–244.

9. Dwyer M.A., Kazmin D., Hu P., McDonnell D.P., Malek G. Research resource: nuclear receptor atlas of human retinal pigment epithelial cells: potential relevance to age-related macular degeneration // *Molecular Endocrinology*. - 2011. - Vol. 25. - № 2. - P. 360–372.

10. Ershov A.V., Bazan N.G. Photoreceptor phagocytosis selectively activates PPAR $\gamma$  expression in retinal pigment epithelial cells // *Journal of Neuroscience Research*. - 2000. - Vol. 60. - P. 328–337.

11. Fong D.S., Contreras R. Glitazone use associated with diabetic macular edema // *American Journal of Ophthalmology*. - 2009. - Vol. 147. - № 4. - P. 583.e1–586.e1.

12. Herzlich A.A., Ding X., Shen D., Ross R.J. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor expression in murine models and humans with age-related macular degeneration // *The Open Biology Journal*. - 2009. - Vol. 2. - P. 141–148.

13. Higuchi A., Ohashi K., Shibata R. et al. Thiazolidinediones reduce pathological neovascularization in ischemic retina via an adiponectin-dependent mechanism // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. - 2010. - Vol. 30. - № 1. - P. 46–53.

14. Idris I., Warren G., Donnelly R. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes // *Archives of Internal Medicine*. - 2012. - Vol. 172. - № 13. - P. 1005–1011.

15. Keech A.C., Mitchell P., Summanen P.A. et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial // *The Lancet*. - 2007. - Vol. 370. - № 9600. - P. 1687–1697.
16. Kim J., Oh Y.S., Shinn S.H. Troglitazone reverses the inhibition of nitric oxide production by high glucose in cultured bovine retinal pericytes // *Experimental Eye Research*. - 2005. - Vol. 81. - № 1. - P. 65–70.
17. Lemberger T., Braissant O., Juge-Aubry C. et al. PPAR tissue distribution and interactions with other hormone-signaling pathways // *Annals of the New York Academy of Sciences*. - 1996. - Vol. 804. - P. 231–251.
18. Lu B., Gao Y., Shen W., Zhang Q. et al. Therapeutic potential of topical fenofibrate eyedrops in diabetic retinopathy and AMD rat models // *J. Clin. Exp. Ophthalmol.* - 2014. - Vol. 5. - P. 347.
19. Meissner M., Stein M., Urbich C. et al. PPAR $\alpha$  activators inhibit vascular endothelial growth factor receptor-2 expression by repressing Sp1-dependent DNA binding and transactivation // *Circulation Research*. - 2004. - Vol. 94. - № 3. - P. 324–332.
20. Nguyen D.H., Luo J., Zhang K., Zhang M. Current therapeutic approaches in neovascular age-related macular degeneration // *Discov. Med.* - 2013. - Vol. 15. - P. 343–348.
21. Omae T., Nagaoka T., Tanano I., Yoshida A. Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, induces dilation of isolated porcine retinal arterioles: role of nitric oxide and potassium channels // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. - 2011. - Vol. 52. - № 9. - P. 6749–6756.
22. Osaadon P., Fagan X.J., Lifshitz T., Levy J. A review of anti-VEGF agents for proliferative diabetic retinopathy // *Eye*. - 2014. - Vol. 28. - № 5. - P. 510–520.
23. Panigrahy D., Kaipainen A., Huang S., Butterfield C.E. et al. PPAR $\alpha$  agonist fenofibrate suppresses tumor growth through direct and indirect angiogenesis inhibition // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* - 2008. - Vol. 105. - P. 985–990.
24. Satoh H., Tsukamoto K., Hashimoto Y. et al. Thiazolidinediones suppress endothelin-1 secretion from bovine vascular endothelial cells: a new possible role of PPAR $\gamma$  on vascular endothelial function // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. - 1999. - Vol. 254. - № 3. - P. 757–763.
25. Tawfik A., Sanders T., Kahook K., Akeel S. et al. Suppression of retinal peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  in experimental diabetes and oxygen-induced retinopathy: role of NADPH oxidase // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. - 2009. - Vol. 50. - № 2. - P. 878–884.

26. 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. - P. 6348–6354.
27. Villarroel M., Garcia-Ramirez M., Corraliza L. et al. Fenofibric acid prevents retinal pigment epithelium disruption induced by interleukin-1beta by suppressing AMP-activated protein kinase (AMPK) activation // *Diabetologia*. - 2011. - Vol. 54. - № 6. - P. 1543–1553.
28. Wang F., Gao L., Gong B. et al. Tissue-specific expression of PPAR mRNAs in diabetic rats and divergent effects of cilostazol // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. - 2008. - Vol. 86. - № 7. - P. 465–471.
29. Wang S., Du S., Wu Q. et al. Decorin prevents retinal pigment epithelial barrier breakdown under diabetic conditions by suppressing p38 MAPK activation // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* - 2015. - Vol. 56. - P. 2971–2979.