

VEGFB – ПЕРСПЕКТИВНА ТЕРАПЕВТИЧНА МІШЕНЬ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ (огляд літератури)*

Файзуллін О. В., Бутко Я. О., Міщенко О. Я.

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
faizullin.alexandr@gmail.com*

Цукровий діабет (ЦД) є одним з найрозповсюдженіших та одним з найсерйозніших за своїми наслідками захворювань сучасності. Головну проблему становлять численні ускладнення ЦД, що спричиняють значне скорочення тривалості життя хворих. Найбільш значущими серед них є порушення з боку серцево-судинної системи та діабетична нефропатія. Необхідно також вказати на той факт, що захворюваність на ЦД стрімко зростає: якщо в 2021 році загальна кількість хворих у всьому світі становила майже 537 мільйонів осіб, то у 2045 році вона, за прогнозами, може сягнути 783 мільйонів. При цьому приблизно 90% випадків припадає на частку ЦД 2 типу (ЦД2). До того ж спостерігається тенденція щодо зменшення віку маніфестації ЦД2. Усе це обумовлено, в першу чергу, негативними медико-соціальними аспектами сучасного способу життя (гіперкалорійна дієта, низька фізична активність, розвиток ожиріння, високий рівень

впливу психоемоційного стресу, тютюнопаління та вживання алкоголю, екологічні та професійні ризики тощо) [1-3]. І хоча ефективний контроль глікемії є однією з найважливіших умов попередження численних ускладнень ЦД, на практиці клініцист дуже часто стикається з необхідністю корекції ускладнень, що вже розвинулися і швидко прогресують, створюючи значну загрозу для здоров'я та навіть життя хворого. Частіше за все така ситуація пов'язана з недостатньою ефективністю застосовуваних протидіабетичних засобів та незадовільним контролем глікемії. Таким чином, проблема недостатньої ефективності існуючих підходів до лікування призводить до необхідності пошуку нових терапевтичних мішеней для лікування ЦД та його ускладнень. Одним із напрямів такого пошуку є вивчення ролі судинного ендотеліального фактора росту В (VEGFB) в патогенезі ЦД та можливості його використання в якості терапевтичної мішені. Результати чис-

* Роботу виконано за власної ініціативи авторів в межах пошукового дослідження.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 09.09.2024.

ленних досліджень свідчать, що сигнальні ефекти VEGFB впливають на чутливість тканин до інсуліну, рівень його секреції в-клітинами та морфо-функціональний стан острівцевого апарату, а гіперекспресія гена VEGFB відіграє значну роль в патогенезі ЦД та його ускладнень, зокрема діабетичної нефропатії (ДН) [4–7].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено аналіз публікацій у спеціалізованих виданнях та інтернет-джерелах за період з 2010 по 2024 рік. Пошук інформації проводили в доступних у мережі Інтернет архівах спеціалізованих видань,

Метою даної роботи є аналіз даних наукової літератури щодо ролі VEGFB в патогенезі цукрового діабету та його ускладнень, зокрема діабетичної нефропатії, оцінка перспектив його використання як терапевтичної мішені та аналіз оприлюднених даних щодо практичної реалізації досягнень в цьому напрямку.

а також за допомогою баз даних PubMed, Medline. У роботі були використані методи дослідження: системно-оглядовий, аналіз та узагальнення даних.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

VEGFB був описаний у 1996 році як гомолог VEGFA, але протягом довгого часу його функція залишалася практично не вивченою. Пізніше, як основна фізіологічна функція VEGFB, була визначена його роль в забезпеченні виживаності ендотелію та підтримці нормального функціонального стану судин, як пошкоджених, так і новоутворених [8].

Ген VEGFB розташований в хромосомі 11q13.1. В результаті його альтернативного сплайсингу утворюються дві ізоформи. Перша – VEGFB₁₆₇, містить гепарин-зв'язуючий домен в С-кінцевій ділянці поліпептидного ланцюга і фіксується на поверхні клітин за рахунок взаємодії з гепарансульфатними протеогліканами. Друга — VEGFB₁₈₆, не містить сайтів зв'язування гепарину та є розчинним білком. Аналіз тканинної експресії VEGFB свідчить, що вона є високою в серці та скелетних м'язах і відносно обмежена в більшості інших тканин, при чому на частку VEGFB₁₆₇ припадає понад 80 % транскриптів [9, 10].

Ефекти VEGFB реалізуються через взаємодію з рецептором VEGFR1 та корецептором NRP-1 (нейропілін-1). Зв'язування VEGFB з VEGFR1 вмикає сигнальний каскад, що пригнічує апоптоз та сприяє виживанню клітин. З VEGFR1 зв'язується і VEGFA, що, втім, не призводить до значної активації вказаного рецептора (в цьому випадку рецептор діє як приманка). VEGFA зв'язується також з VEGFR2, ак-

тивуючи проліферацію та міграцію ендотеліоцитів, і хоча його афінність до цього рецептору приблизно в 10 разів менша, ніж до VEGFR1, саме цей сигнальний шлях визначає ангіогенну функцію VEGFA. Таким чином, на відміну від VEGFA, VEGFB виступає в ролі антиапоптичного, а не мітогенного фактора. VEGFB, хоч і належить до родини васкуло-ендотеліальних факторів росту, взагалі не чинить прямої ангіогенної дії, а VEGFB-обумовлена стимуляція ангіогенезу, якщо вона має місце, опосередковується через обмеження зв'язування VEGFA з VEGFR1 та активацію VEGFA/VEGFR2-шляху. Більш того, ціла низка спостережень вказує на те, що, залежно від умов, VEGFB може відігравати як про-, так і антиангіогенну роль [11].

Крім того, встановлено, що VEGFB може відігравати значну патофізіологічну роль при окремих захворюваннях. Найбільш обговорюваною проблемою сьогодні є роль VEGFB в розвитку ЦД та його численних ускладнень. В наш час накопичено велику кількість даних про негативний вплив гіперекспресії VEGFB на перебіг ЦД та розвиток асоційованих ускладнень [4-7, 12].

Деякі дані свідчать про те, що рівень VEGFB у плазмі крові був вищим у пацієнтів з вперше діагностованим ЦД2 і тісно пов'язаний з метаболізмом глюкози та ліпідів, а також секреторною функцією в-клітин щодо першої фази секреції інсуліну. Таким чином, VEGFB може бути за-

лучений до механізму дисфункції β -клітин при ЦД2 [13].

Результати деяких досліджень свідчать, що VEGFB відіграє достатньо важливу, хоч і опосередковану, роль в ініціації ангиогенезу в жировій тканині. Під впливом VEGFB за рахунок активації VEGFA/VEGFR2-шляху запускається каскад подій, які призводять до збільшення щільності капілярів у жировій тканині, посилення її перфузії та підвищення чутливості жирової тканини до інсуліну. Крім того, VEGFB активує термогенну програму в білій жировій тканині шляхом шунтування ліпідів до бурої жирової тканини, що захищає від ожиріння та асоційованих метаболічних ускладнень [11, 14]. Втім пізніше було з'ясовано, що вплив VEGFB₁₆₇ та VEGFB₁₈₆ на метаболічні процеси в жировій тканині, а також ліпідний і енергетичний обмін в цілому, відрізняються. Деякі автори вказують, що лише VEGFB₁₈₆ є основним регулятором розвитку та функцій жирової тканини і відіграє незамінну роль в енергетичному обміні, що пов'язується з його розчинністю [15].

Доведено також, що VEGFB контролює ендотеліальне поглинання і транспорт жирних кислот у серцевому і скелетному м'язах [16, 17].

Біоінформаційний аналіз показав, що VEGFB тісно коекспресується з мітохондріальними білками за різних фізіологічних станів у мишей, що вказує на значну метаболічну роль VEGFB. Він специфічно контролює поглинання жирних кислот ендотелієм через транскрипційну регуляцію судинних транспортних білків жирних кислот. Як наслідок, VEGFB-накаутовані миші демонстрували менше поглинання та накопичення ліпідів у скелетних м'язах, серці та бурій жировій тканині, а натомість шунтували ліпіди до білої жирової тканини. Ці регуляторні ефекти VEGFB опосередковані рецептором VEGF1 та нейропіліном 1, що експресуються ендотелієм. Коекспресія VEGFB і мітохондріальних білків являє собою регуляторний механізм, за допомогою якого тісно координуються поглинання ліпідів ендотелієм і їхня утилізація [16].

При ЦД серце переходить до переважного використання жирних кислот в якості

джерела енергії, що є закономірним в умовах обмеженого надходження глюкози, однак було показано, що це може призводити до розвитку діабетичної кардіоміопатії. Деградація ліпопротеїнів за участю ліпопротеїніпази відбувається на апікальній поверхні ендотеліальних клітин, що вистилають просвіт коронарних судин. У серці більша частина ліпопротеїніпази виробляється в кардіоміоцитах і згодом транскодується на апікальну поверхню ендотеліоцитів, тут і відбувається гідроліз триацилгліцеридів плазмових ліпопротеїнів, що забезпечує серце жирними кислотами для генерації АТФ [18].

У пацієнтів і тварин з ЦД спостерігається знижена або низьконормальна діастолічна функція і гіпертрофія лівого шлуночка за відсутності судинних змін, що характерно для діабетичної кардіоміопатії. Розвиток діабетичної кардіоміопатії пов'язують з кількома факторами, які включають накопичення сполучної тканини і нерозчинного колагену, порушення чутливості до різних лігандів, мітохондріальну дисфункцію, стрес ендоплазматичного ретикулуму, активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і порушення функції білків, які регулюють внутрішньоклітинний рівень іонів кальцію. Однак при збільшенні доступності жирних кислот виникає невідповідність між доставкою жирних кислот та їх окисненням, що призводить до появи ліпідних крапель у цитозолі кардіоміоцитів та накопичення ліпідних метаболітів (наприклад, діацилгліцеридів і церамідів). Дослідники припускають, що саме це опосередковує інсулінорезистентність, загибель клітин і, зрештою, розвиток діабетичної кардіоміопатії [19].

Доведено також, що за підвищення поглинання жирних кислот VEGFB обмежує ендотеліальний транспорт глюкози. Зокрема, VEGFB порушує рециркуляцію рецепторів ліпопротеїнів низької щільності до цитоплазматичної мембрани, що призводить до зменшення поглинання холестерину та навантаження мембран холестерином. Зниження рівня холестерину в мембрані призводить до зменшення ендо-

теліального поглинання глюкози, залежно від глюкозного транспортера 1 (GLUT1). Пригнічення сигнальної функції VEGFB *in vivo* нормалізує рівень холестерину в мембрані та поглинання глюкози, що має особливе значення при станах, пов'язаних з інсулінорезистентністю та діабетичними ускладненнями. Таким чином, це дослідження розкриває механізм, за допомогою якого VEGFB регулює поглинання поживних речовин ендотелієм, і висвітлює вплив мембранного холестерину на регуляцію ендотеліального транспорту глюкози [20].

Доведено, що пригнічення сигнальної функції VEGFB у гризунів з модельним ЦД2 відновлює чутливість до інсуліну та покращує толерантність до глюкози. Нокаут гена VEGFB у мишей з ЦД2 запобігав аномальному відкладенню ліпідів, збільшував поглинання глюкози м'язами та підтримував нормоглікемію. Введення антитіл до VEGFB мишам з ЦД2 також покращувало толерантність до глюкози, забезпечувало збереження мікроархітектури острівців підшлункової залози, покращувало функцію β -клітин та зменшувало дисліпідемію – ключові патогенетичні складові ЦД2 та метаболічного синдрому. Були проведені додаткові дослідження на щурах, що утримувалися на раціоні з високим вмістом жирів. Результати свідчать, що терапія антитілами до VEGFB нормалізувала чутливість до інсуліну та збільшувала поглинання глюкози скелетними м'язами та серцем. Позитивний вплив терапії антитілами до VEGFB на функцію β -клітин автори дослідження пов'язують зі зменшенням накопичення тригліцеридів в острівцях Лангерганса. Втім, зазначають, що прямий вплив VEGFB на β -клітини малоймовірний, оскільки VEGFR1 експресується лише ендотеліальними клітинами судин підшлункової залози. На підставі отриманих результатів було зроблено висновок, що судинний ендотелій може функціонувати як ефективний бар'єр для надлишкового поглинання ліпідів м'язами навіть за умов тяжкого ожиріння та ЦД2, і цей бар'єр можна підтримувати шляхом пригнічення сигнальної функції VEGFB [21].

Крім того, в модельній системі з використанням острівцевої β -клітинної лінії MIN6 було встановлено, що VEGFB пригнічує секрецію інсуліну шляхом модуляції цитозольного рівня іонів кальцію та аденозин-3',5'-циклофосфату. Ці ефекти обумовлені зміною експресії PLC γ 1, PI3K, AKT та інших сигнальних білків. Результати зазначених досліджень є додатковим свідченням на користь твердження про негативну роль підвищення сироваткового рівня VEGFB у патогенезі ЦД2 [22].

Існують численні свідчення того, що VEGFB в ендотеліальних клітинах обумовлює поглинання і трансцитоз жирних кислот з кровотоку в підлеглі тканини, сприяючи патологічному накопиченню ліпідів і ліпотоксичності при діабетичних ускладненнях [5, 20, 21, 23–27].

ДН вважається основною причиною термінальної стадії ниркової недостатності у хворих на ЦД і пов'язана з VEGFB-обумовленою ліпотоксичністю, порушенням метаболізму гліколіпідів, оксидативним стресом, хронічним запаленням та гемодинамічними порушеннями. Пригнічення сигнальної функції VEGFB може ефективно обмежувати розвиток ДН [5, 6, 28, 29].

Клубочковий фільтраційний бар'єр складається з 3 шарів: ендотелію, базальної мембрани клубочків та подоцитів. Ендотеліальний та подоцитарний клітинні шари взаємодіють безпосередньо з базальною мембраною клубочків, та один з одним за допомогою різних секретованих факторів. Так, було показано, що клітинні популяції в нирках можуть взаємодіяти за допомогою секретованих екзосом. Зокрема, моделі *in vitro* продемонстрували, що екзосоми, відокремлені від гломерулярних ендотеліальних клітин, можуть індукувати біологічні ефекти в подоцитах. Екзосоми можуть містити месенджерну РНК, мікро-РНК та білки, що забезпечує передачу сигналів (в тому числі VEGFB). Цікаво, що кількість та вміст екзосом змінюються при різних захворюваннях нирок, включно з ДН. Хронічна гіперглікемія є важливою причиною ендотеліальної дисфункції, а вона, у свою чергу, призводить до порушення сигнальних механізмів, які забезпечують взаємодію

між ендотелієм і подоцитами, що відбивається на функціональному стані гломерулярного фільтраційного бар'єра. Врешті-решт це призводить до цитоморфологічних змін, відшарування подоцитів, і обумовлює швидке прогресування ДН [29].

Інші дослідження також демонструють, що надмірне накопичення ліпідів у подоцитах призводить до клітинної дисфункції, яка визначається як ліпотоксичність — явище, що характеризується мітохондріальним окислювальним стресом, ремоделюванням актинового цитоскелету, інсулінорезистентністю та запальною реакцією, що зрештою може призвести до гіпертрофії, відшарування та загибелі подоцитів [24].

В експериментах на мишах з модельним ЦД2, яких утримували на раціоні з високим вмістом жирів, було показано, що VEGFB-опосередковане накопичення ліпідів спостерігалось переважно в подоцитах. У мишей, яких утримували на високожировому раціоні, відзначалися виразні, порівняно з тваринами контрольної групи, морфо-функціональні порушення з боку нирок, включаючи нирковий стеатоз. Молекулярний аналіз показав, що накопиченню ліпідів у подоцитах, ймовірно, сприяє посилення сигнальної функції VEGFB через посилення регуляції транспортних білків жирних кислот. Накопичення ліпідів у поєднанні з підвищеною інсулінорезистентністю призводить до втрати подоцитів та порушення функції нирок. Пригнічення сигнальної функції VEGFB шляхом нокауту гена VEGFB або введення антитіл до VEGFB супроводжувалося зменшенням накопичення ліпідів у подоцитах та ознак ДН-подібного пошкодження нирок. У тварини, яким вводили антитіла до VEGFB, зменшувалося мезангіальне розширення клубочків, зберігалася цілісність гломерулярного фільтраційного бар'єру, зменшувалося виразність гломерулярного склерозу та артеріолярного гіалінозу. Покращення функції нирок виявлялося зниженням рівня альбумінурії та артеріального тиску. Лікування антитілами до VEGFB мало незначний вплив на гіперглікемію, але покращувало толерантність до глюкози та чутливість до інсуліну, не впливаючи на збільшен-

ня ваги, спричинене гіперкалорійною дієтою. Однією з головних складових нефропротекторного ефекту терапії антитілами до VEGFB автори дослідження називають ресенсибілізацію подоцитів до інсуліну, що покращує їх виживання. Слід зазначити, що аналіз, проведений дослідниками, продемонстрував посилення експресії VEGFB як у мишей в умовах модельної патології, так і у пацієнтів з ДН в клінічних умовах [5].

Дуже цікавий досвід являють собою дослідження, що пов'язані з розробкою багатofункціональних гібридних білків, які забезпечують можливість одночасного впливу на різні ланки патогенезу ДН. Так, у пацієнтів з ДН було виявлено значне підвищення рівня VEGFB і значне зниження рівня ІЛ-22. На підставі цих фактів було зроблено припущення, що застосування гібридного білка на основі антитіл до VEGFB та ІЛ-22 може чинити значно виразніший позитивний ефект на розвиток ДН. Експериментальні дослідження, які були проведені на мишах з модельним ЦД, підтвердили це припущення. Автори вважають, що вплив досліджуваного білка на розвиток ДН опосередковується зменшенням аномального накопичення ліпідів, запальної реакції та інсулінорезистентності у мишей з модельним ЦД. Отримані дані свідчать про перспективність подальшого вивчення зазначеного об'єкта [6].

В іншому випадку був вивчений ефект комбінованого застосування антитіл до VEGFB та прозапального інтерлейкіну ІЛ-17А у мишей з модельним ЦД. Вплив комбінованої терапії на розвиток ДН виявлявся не тільки обмеженням ниркового стеатозу, а й зниженням виразності запальної реакції. Крім того, комбінована терапія зменшувала нирковий фіброз, обмежуючи відкладення колагену та експресію фібронектину. Зазначений підхід до лікування ДН був визнаний авторами перспективною стратегією [7].

У 2017 році було вперше повідомлено, що CSL Limited (Мельбурн, Австралія) планує розпочати I фазу клінічного дослідження нового антитіла до VEGFB наприкінці того ж року [23]. У 2024 році вже повідомлено про нещодавнє завершення досліджень

На фази клінічного випробування, в якому оцінювали ефективність, безпеку, переносимість та фармакокінетику моноклонального антитіла до VEGFB під назвою CSL346 у хворих на ЦД з ДН (ідентифікатор клінічного дослідження: NCT04419467) [30].

Протягом останніх 25 років у наукових виданнях з'явилася велика кількість повідомлень, які свідчать про значний вплив VEGFB на розвиток ЦД2 та його ускладнень, хоч інколи дані про характер та спрямованість цього впливу виглядають доволі суперечливо, тому необхідно осмислити та систематизувати ці дані.

Ми вже зазначали важливу роль VEGFB в забезпеченні адекватної васкуляризації жирової тканини та її метаболічного статусу, що має позитивне значення при ожирінні. З іншого боку, при ЦД порушується утилізація глюкози інсулін-реактивними тканинами, при цьому важливим джерелом енергії для клітин стають жирні кислоти. В цих умовах, великого значення набуває здатність VEGFB до стимуляції надходження жирних кислот в клітини, що реалізується, головним чином, за рахунок посилення трансцитозу крізь судинний ендотелій. З огляду на зазначене, можна припустити, що при ожирінні та ЦД

в умовах інсулінорезистентності відбувається компенсаторне посилення експресії VEGFB, яке має сприяти забезпеченню клітин, в першу чергу м'язових, альтернативним джерелом енергії в умовах внутрішньоклітинного дефіциту глюкози. В подальшому ж гіперекспресія VEGFB призводить до аномального накопичення ліпідів та реалізації ліпотоксичних ефектів на рівні тканин-мішеней. Знижується чутливість периферичних тканин до інсуліну, поглиблюється секреторна недостатність β -клітин та погіршується морфо-функціональний стан острівцевого апарату, розвиваються численні ускладнення, що обумовлені ліпотоксичністю, – хибне коло замикається!

Зазначене робить VEGFB дуже перспективною терапевтичною мішенню для лікування порушень, що пов'язані з ЦД. Враховуючи виключну роль VEGFB-обумовленої ліпідної нефротоксичності при ЦД, основна увага дослідників в наш час зосереджена на розробці засобів проти VEGFB для лікування ДН. Сучасні досягнення в області біотехнології та генної інженерії відкривають великі перспективи в галузі створення та широкого впровадження в клінічну практику препаратів на основі моноклональних антитіл до VEGFB.

ВИСНОВКИ

1. Експерименти на тваринах та клінічні спостереження продемонстрували чітку кореляцію між зростанням рівня циркулюючого та ниркового VEGFB і розвитком діабетичної нефропатії.
2. Обмеження сигнальної функції VEGFB сприяє зменшенню ниркової ліпотоксичності та виразності обумовлених нею морфо-функціональних порушень і може запобігати розвитку діабетичної нефропатії.
3. Фармакологічне обмеження сигнальної функції VEGFB розглядається як перспективний підхід до лікування діабетичної нефропатії.
4. На сучасному етапі проводяться активні дослідження з розробки та впровадження в клінічну практику засобів на основі антитіл до VEGFB для лікування діабетичної нефропатії.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;183: 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
2. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, et al. *Lancet* 2023;402: 203–234. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01301-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01301-6)
3. Umesh Kumar Sharma, Meenu Pujani, Anuradha J. *Int J Health Sci Res* 2024;14(1): 283-290. <https://doi.org/10.52403/ijhsr.20240136>
4. Cao R, Tian H, Zhang Y, et al. *MedComm* 2023;4(3): 283. <https://doi.org/10.1002/mco2.283>
5. Falkevall A, Mehlem A, Palombo I, et al. *Cell Metab* 2017;25(3): 713-726. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2017.01.004>
6. Shen Y, Chen W, Han L, et al. *Acta Pharm Sin B* 2021; 11(1): 127-142. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.07.002>
7. Cao Z, Zhao H, Fan J, et al. *Cell Death Discov* 2023;9(1): 8. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01304-5>
8. Lee C, Chen R, Sun G, et al. *Sig Transduct Target Ther* 2023;8: 305. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01539-9>
9. Bry M, Kivelä R, Leppänen VM, Alitalo K. *Physiol Rev* 2014;94(3): 779-794. <https://doi.org/10.1152/physrev.00028.2013>
10. Lal N, Puri K, Rodrigues B. *Front Cardiovasc Med* 2018;5: 39. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00039>
11. Robciuc MR, Kivelä R, Williams IM, et al. *Cell Metab* 2016;23(4): 712-724. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.03.004>
12. Wei Y, Han S, Zhou R, et al. *Front Endocrinol* 2022;13: 862545. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.862545>
13. Wu J, Wei H, Qu H, et al. *J Endocrinol Invest* 2017; 40(11): 1219-1226. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0677-z>
14. Sung HK, Doh KO, Son JE, et al. *Cell Metab* 2013;17(1): 61-72. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.010>
15. Chen Y, Li X, Zhang J. *J Endocrinol* 2023;258(1): e220 329. <https://doi.org/10.1530/JOE-22-0329>
16. Hagberg CE, Falkevall A, Wang X, et al. *Nature* 2010; 464(7290): 917-921. <https://doi.org/10.1038/nature08945>
17. Lu X, Hu S, Liao Y, et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020;319(6): E1031-E1043. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00090.2020>
18. Shang R, Rodrigues B. *Biomolecules* 2021;11(7): 1016. <https://doi.org/10.3390/biom11071016>
19. Shang R, Lee CS, Wang H, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2024;44(1): 177-191. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.123.319972>
20. Moessinger C, Nilsson I, Muhl L, et al. *EMBO Rep* 2020; 21(7): e49343. <https://doi.org/10.15252/embr.201949343>
21. Hagberg CE, Mehlem A, Falkevall A, et al. *Nature* 2012; 490(7420): 426-430. <https://doi.org/10.1038/nature11464>
22. Jia JD, Jiang WG, Luo X, et al. *World J Diabetes* 2021; 12(4): 480-498. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i4.480>
23. Lieben L. *Nat Rev Nephrol* 2017;13: 194 <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.22>
24. Sun Y, Cui S, Hou Y, Yi F. *Kidney Dis (Basel)* 2021;7(6): 438-451. <https://doi.org/10.1159/000518132>
25. Chen N, Mu L, Yang Z, et al. *J Cell Physiol* 2021;236(1): 625-640. <https://doi.org/10.1002/jcp.29890>
26. Ge M, Fontanesi F, Merscher S, Fornoni A. *Front Physiol* 2020;11: 732. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00732>
27. Lee HS, Suh JY, Kang BC, Lee E. *Am J Physiol Renal Physiol* 2021;320(4): 548-558. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00509.2020>
28. Palazhy S, Viswanathan V. *Diabetes Metab J* 2017;41(2): 128-134. <https://doi.org/10.4093/dmj.2017.41.2.128>
29. Gil CL, Hooker E, Larrivé B. *Kidney Med* 2020;3(1): 105-115. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.10.005>
30. Ghose S, Satariano M, Korada S, et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2024;326(6): E791-E806. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00026.2024>

VEGFB – ПЕРСПЕКТИВНА ТЕРАПЕВТИЧНА МІШЕНЬ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ (огляд літератури)

Файзуллін О. В., Бутко Я. О., Міщенко О. Я.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
faizullin.alexandr@gmail.com

Ускладнення, що пов'язані з діабетом, є значним джерелом захворюваності та смертності в усьому світі. Діабетична нефропатія є частим ускладненням і основною причиною ниркової недостатності у пацієнтів з діабетом. З огляду на зазначене, пошук нових ефективних підходів до терапії ускладнень цукрового діабету, зокрема діабетичної нефропатії, є важливою проблемою сучасної діабетології. **Метою** даної роботи є аналіз даних наукової літератури щодо ролі VEGFB в патогенезі цукрового діабету та його ускладнень, зокрема діабетичної нефропатії, оцінка перспектив його використання в якості терапевтичної мішені та аналіз оприлюднених даних щодо практичної реалізації досягнень в цьому напрямку.

Матеріали та методи. Було проведено аналіз публікацій в доступних у мережі Інтернет архівах спеціалізованих видань, а також за допомогою баз даних PubMed, Medline за період з 2010 до 2024 року.

Результати та висновки. Численні дослідження вказують на тісний зв'язок між зростанням сироваткового та ниркового рівня VEGFB з розвитком діабетичної нефропатії. Показано, що VEGFB відіграє важливу роль в ліпідному та енергетичному обміні в нормі та при патології, що пов'язано з його участю в регуляції трансендотеліального надходження жирних кислот в тканини та перерозподілом ліпідів. Значення цього механізму зростає при цукровому діабеті, що обумовлює надлишкове накопичення ліпідів в клітинах, реалізацію ліпотоксичних ефектів та ураження тканин-мішеней. Показано, що ліпідна нефротоксичність є важливим фактором розвитку діабетичної нефропатії. В ході численних експериментальних досліджень було встановлено, що обмеження сигнальної функції VEGFB сприяє зменшенню ниркової ліпотоксичності та може запобігати розвитку діабетичної нефропатії. Зазначене дозволяє розглядати терапію на основі антитіл до VEGFB в якості нового перспективного фармакологічного підходу до лікування цукрового діабету.

Ключові слова: фактор росту ендотелію судин В; ліпотоксичність; діабетична нефропатія; цукровий діабет, огляд.

VEGFB IS A PROMISING THERAPEUTIC TARGET FOR THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS AND ITS COMPLICATIONS (literature review)

O. V. Faizullin, Ya. O. Butko, O. Ya. Mishchenko

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine
faizullin.alexandr@gmail.com

Diabetes-related complications are a significant source of morbidity and mortality worldwide. Diabetic kidney disease is a frequent complication and the main cause of renal failure in patients with diabetes. This makes the search for new effective approaches to the treatment of diabetes complications, in particular diabetic kidney disease, an important problem of modern diabetology. **The aim** of this study is to analyze the scientific literature data on the role of VEGFB in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications, in particular diabetic kidney disease, to assess the prospects of its use as a therapeutic target and to analyze the published data on the practical implementation of achievements in this area.

Materials and methods. We analyzed articles in the archives of specialized publications available on the Internet, as well as using the PubMed and Medline databases for the period from 2010 to 2024.

Results and conclusions. Numerous studies indicate a close relationship between the increase in serum and renal VEGFB levels and the development of diabetic kidney disease. It has been shown that VEGFB plays an important role in lipid and energy metabolism in normal and pathological conditions, which is associated with its involvement in the regulation of transendothelial fatty acid entry into tissues and lipid redistribution. The importance of this mechanism increases in diabetes mellitus. This leads to the excessive lipid accumulation in cells, lipotoxic effects, and damage to target tissues. It has been shown that renal lipotoxicity is an important factor in the development of diabetic kidney disease. Numerous experimental studies have shown that limiting the signaling function of VEGFB helps to reduce renal lipotoxicity and can prevent the development of diabetic kidney disease. This makes it possible to consider anti-VEGFB therapy as a new promising pharmacological approach to the treatment of diabetic kidney disease.

Key words: vascular endothelial growth factor B, lipotoxicity; diabetic kidney disease; diabetes mellitus, review.