

Я.Д. Будникова

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ БЕЛКА VEGF-A В СЕТЧАТКЕ
ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ**

Научный руководитель: ст. преп. Е.В. Шуляк

Кафедра патологической физиологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Y.D. Budnikova

**PATHOGENETIC ROLE OF VEGF-A PROTEIN IN THE RETINA
IN DIABETIC RETINOPATHY**

Tutor: senior lecturer K.V. Shuliak

Department of Pathological Physiology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В статье представлен анализ молекулярных механизмов VEGF-опосредованной патологии сетчатки при сахарном диабете. Рассмотрены изоформы VEGF-A, их рецепторы и внутриклеточные сигнальные пути, описаны звенья патогенеза диабетической ретинопатии.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, VEGF-A, неоваскуляризация.

Resume. This article presents an analysis of the molecular mechanisms of VEGF-mediated retinal pathology in diabetes mellitus. It examines VEGF-A isoforms, their receptors, and intracellular signaling pathways, and describes the pathogenesis of diabetic retinopathy.

Keywords: diabetic retinopathy, VEGF-A, angiogenesis, neovascularization.

Актуальность. Сахарный диабет характеризуется развитием специфических микрососудистых осложнений, среди которых ведущее место занимает диабетическая ретинопатия. По данным ВОЗ, диабетическая ретинопатия является одной из главных причин слепоты и слабовидения среди лиц трудоспособного возраста во всем мире. Несмотря на значительные успехи в лечении, распространенность заболевания неуклонно растет, что связано с увеличением продолжительности жизни пациентов с сахарным диабетом и несовершенством существующих методов ранней диагностики и патогенетической терапии [1].

В последние годы пристальное внимание исследователей приковано к факторам роста, в частности к сосудистому эндотелиальному фактору роста А (VEGF-A). Установлено, что VEGF-A выполняет двойственную функцию в сетчатке: в физиологических концентрациях он поддерживает трофику нейронов и гомеостаз эндотелия, тогда как при хронической гипергликемии его гиперэкспрессия становится ключевым звеном патогенеза диабетической ретинопатии. Понимание молекулярных механизмов VEGF-опосредованного повреждения необходимо для разработки новых терапевтических стратегий [1].

Цель: анализ молекулярных механизмов VEGF-опосредованной патологии сетчатки при диабетической ретинопатии, а также оценка современных и перспективных подходов к лечению.

Задачи:

1. Охарактеризовать молекулярную структуру VEGF-A, его изоформы и рецепторы, участвующие в развитии диабетической ретинопатии.

2. Проанализировать механизмы регуляции экспрессии VEGF-A в условиях гипергликемии и гипоксии с акцентом на роль HIF-1 α .

3. Выделить основные патогенетические пути VEGF-опосредованного повреждения сетчатки: нарушение гематоретинального барьера, неоваскуляризацию и нейродегенерацию.

Материалы и методы. Работа выполнена на основе анализа данных современной научной литературы по указанной теме.

Результаты и их обсуждение. Ген VEGFA человека расположен в 6-й хромосоме и подвергается альтернативному сплайсингу, в результате чего образуется семейство изоформ: VEGF-A₁₂₁, VEGF-A₁₄₅, VEGF-A₁₆₅, VEGF-A₁₈₉ и VEGF-A₂₀₆. Наиболее распространенной является VEGF-A₁₆₅, который существует в двух подтипах: проангиогенном (VEGF-A₁₆₅) и антиангиогенном (VEGF-A_{165b}). В здоровой сетчатке соотношение VEGF-A_{165b} / VEGF-A₁₆₅ высоко, что обеспечивает сосудистую стабильность. При сахарном диабете это соотношение резко снижается в пользу проангиогенных изоформ.

Основными рецепторами являются VEGFR-1 и VEGFR-2. VEGFR-2 – главный медиатор проангиогенных эффектов: через пути PLC γ /PKC/MAPK, PI3K/Akt и Src/FAK он регулирует пролиферацию, выживание, миграцию эндотелиоцитов и сосудистую проницаемость. VEGFR-1, обладая более высоким сродством к VEGF-A, действует как «рецептор-ловушка», модулируя доступность лиганда [2, 3].

Ключевым транскрипционным фактором, индуцирующим VEGF-A в ответ на гипоксию, является HIF-1 α . В нормоксии HIF-1 α гидроксилируется ферментами и подвергается протеасомной деградации. При гипоксии (pO₂ < 20–30 мм рт. ст.) специфические ферменты инактивируются, HIF-1 α стабилизируется, транслоцируется и активирует гены ангиогенеза. Гипергликемия сама по себе способна стабилизировать HIF-1 α через образование активных форм кислорода [3].

При непролиферативной диабетической ретинопатии VEGF-A вызывает дозозависимое увеличение проницаемости ретинальных капилляров за счет фосфорилирования VE-кадгерина, индукции матриксных металлопротеиназ (MMP-2, MMP-9) и усиления транцитоза через caveолы. Накопление жидкости в макуле ведет к снижению остроты зрения и необратимой потере фоторецепторов.

При прогрессировании до пролиферативной диабетической ретинопатии нарастающая гипоксия стимулирует HIF-1 α -зависимую гиперпродукцию VEGF-A, что приводит к патологической неоваскуляризации. Новообразованные сосуды дефектны: они имеют неполное покрытие перицитами (хрупкость), отсутствие плотных контактов (повышенная проницаемость) и аномальный рост, что грозит гемофтальмом и тракционной отслойкой сетчатки [3].

Важным дополнением является нейродегенеративный компонент: избыток VEGF-A оказывает прямое токсическое действие на ганглиозные клетки сетчатки, а дисфункция нейроваскулярной единицы усугубляет прогрессирование заболевания [4].

Современное лечение диабетической ретинопатии включает интравитреальные инъекции анти-VEGF-препаратов (ранибизумаб, афлиберцепт, бевацизумаб), которые эффективно уменьшают макулярный отек и регрессию неоваскуляризации. Однако их недостатками являются необходимость повторных

инъекций, риск фиброза и атрофии сетчатки. Перспективными направлениями в лечении диабетической ретинопатии считаются препараты, восстанавливающие баланс изоформ VEGF-A (например, введение рекомбинантного VEGF-A_{165b}), комбинированная блокада VEGFR-1/VEGFR-2 и использование ингибиторов HIF-1 α .

Выводы:

1. Гиперэкспрессия проангиогенных изоформ VEGF-A и снижение уровня его антиангиогенного варианта VEGF-A_{165b} являются ключевыми молекулярными событиями в патогенезе диабетической ретинопатии.

2. Основными звеньями VEGF-опосредованного повреждения сетчатки служат: нарушение гематоретинального барьера, HIF-1 α -зависимая неоваскуляризация, прямое нейротоксическое действие на ганглиозные клетки.

3. Анти-VEGF-терапия является эффективным, но не лишенным недостатков методом лечения; перспективными направлениями остаются восстановление баланса изоформ VEGF-A, комбинированная блокада рецепторов и воздействие на HIF-1 α .

Литература

1. Диабетическая ретинопатия: история, современные подходы к ведению, перспективные взгляды на профилактику и лечение / Т. Ю. Демидова [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 1. – С. 9–21.
2. Uemura, A. VEGF2 signaling in endothelial cells: a key regulator of angiogenesis and vascular permeability / A. Uemura, M. Fruttiger, P. A. D'Amore // Angiogenesis. – 2022. – № 3. – С. 279–297.
3. The role of HIF-1 α in diabetic retinopathy: a review / C. Liu [et al.] // Front Endocrinol. – 2023. – Vol. 14. – С. 83.
4. Коротких, С. А. Современные аспекты патогенеза диабетической ретинопатии: роль VEGF-A и нейровоспаления / С. А. Коротких, Н. А. Бакунина, А. Г. Кузьмин // Вестн. офтальмол. – 2024. – Т. 140, № 2. – С. 54–62.