

Стадія-специфічна стратифікація ризику прогресування діабетичної ретинопатії на основі інтеграції ОКТ-параметрів і системних біомаркерів запалення та ендотеліальної дисфункції

Могілевський С. Ю.¹, д-р мед. наук, професор; Сердюк А. В.², канд. мед. наук, лікар-офтальмолог; Сердюк В. Н.², д-р мед. наук, професор; Бабенко М. С.³, асистент; Зяблицев С. В.³, д-р мед. наук, професор

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ (Україна)

² Дніпровський державний медичний університет, Дніпро (Україна)

³ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ (Україна)

Stage-specific risk stratification of diabetic retinopathy progression based on integration of oct parameters and systemic biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction

Mogilevskyy S. Yu.¹, Serdiuk A. V.², Serdiuk V. N.², Babenko M. S.³, Ziablitsev S. V.³

¹ Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv (Ukraine)

² Dnipro State Medical University, Dnipro (Ukraine)

³ Bogomolets National Medical University, Kyiv (Ukraine)

Резюме

Мета. Оцінити прогностичну цінність клініко-інструментальних параметрів і сироваткових біомаркерів запалення та ендотеліальної дисфункції для розробки стадія-специфічної стратифікації ризику швидкого прогресування діабетичної ретинопатії (ДР) і прогнозування неефективності лікування у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Матеріал та методи. У проспективне дослідження (два роки спостереження) включено 358 пацієнтів із ЦД2 та ДР: 189 із непроліферативною (НПДР), 96 із препроліферативною (ППДР) і 73 із проліферативною (ПДР). Біомаркерний аналіз проведено у підгрупі (n=136). Визначали загальноклінічні показники, параметри ОКТ – центральну товщину (ЦТС) і макулярний об'єм (МО) та рівні сироваткових біомаркерів – фактор фон Віллебранда (vWF), L-селектин (LS), E-селектин (ES), ендотелін-1 (ET-1), високочутливий C-реактивний протеїн, ендотеліально-моноцитарний активуючий поліпептид II (EMAP II), ендотеліальну NO-синтазу (eNOS), фактор некрозу пухлин α (TNF- α), інтерлейкін-1 β та -6 (IL-1 β , IL-6), метаболіти NO. Пацієнти отримували стадія-специфічне лікування (консервативне, лазерне, анти-VEGF, вітректомія або їх комбінація). Неефективність терапії (швидке прогресування ДР) оцінювали за допомогою багатофакторної логістичної регресії та ROC-аналізу.

Результати. Серед клініко-інструментальних параметрів найвищу незалежну прогностичну цінність мали показники ОКТ, глікозильований гемоглобін (HbA1c), наявність макулопатії та діабетичного макулярного набряку. Максимальна дискримінаційна здатність ЦТС і МО спостерігалася при ППДР (AUC 0,834 та 0,824 відповідно). Серед біомаркерів найінформативнішими були LS, EMAP II, ES, IL-1 β та eNOS. Найкращу стадія-специфічну точність виявили: LS при НПДР (AUC 0,979), IL-1 β при ППДР (AUC 0,990), а також EMAP II (AUC 0,988) та

DOI: <https://doi.org/10.31288/Ukr.j.ophthalmol.202633646>

UDC: 616.379-008.64:617.735-007.281:616-073.756.8:612.017:616-07

Corresponding Author: Serdiuk A. V., PhD, Ophthalmologist, Dnipro State Medical University, Dnipro, (Ukraine).
Email: anton777serdiyuk@gmail.com

Received 2025-03-12

Accepted 2026-05-25

Cite this article as: Mogilevskyy SYu, Serdiuk AV, Serdiuk VN, Babenko MS, Ziablitsev SV. Stage-specific stratification of the risk of diabetic retinopathy progression based on integration of OCT parameters with systemic biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. Ukr J Ophthalmol. 2026;3:36-46.



This is an open access article under the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license

© Mogilevskyy S. Yu., Serdiuk A. V., Serdiuk V. N., Babenko M. S., Ziablitsev S. V., 2026

eNOS (AUC 0,952) при ПДР. Застосування оптимізованих порогів дозволило ідентифікувати групи високого ризику, де частка швидкого прогресування перевищувала 80–85% незалежно від обраного методу лікування.

Висновки. Неефективність лікування при ДР у хворих на ЦД2 має виражений стадія-специфічний характер. Інтеграція ОКТ-параметрів із сироватковими біомаркерами запалення та ендотеліальної дисфункції забезпечує клінічно значущу стратифікацію ризику й може бути використана для раннього виявлення пацієнтів із високою ймовірністю швидкого прогресування захворювання на тлі стандартної стартової терапії.

Ключові слова: діабетична ретинопатія; цукровий діабет 2-го типу; оптична когерентна томографія; біомаркери; медіатори запалення; судинний ендотелій; неефективність лікування, сітківка.

Abstract

Purpose. To assess the prognostic value of clinical and instrumental parameters and serum biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction for the development of stage-specific risk stratification of rapid progression of diabetic retinopathy (DR) and prediction of treatment failure in patients with type 2 diabetes.

Material and methods. A prospective study (2 years of follow-up) included 358 patients with type 2 diabetes and DR: 189 with nonproliferative (NPDR), 96 with preproliferative (PPDR) and 73 with proliferative (PDR). Biomarker analysis was performed in a subgroup (n=136). General clinical indicators, OCT parameters – central retinal thickness (CRT) and macular volume (MV) and serum biomarker levels – von Will-

Вступ

Діабетична ретинопатія (ДР) залишається одним із провідних мікросудинних ускладнень цукрового діабету (ЦД) та однією з головних причин зниження зору серед осіб працездатного віку. Попри суттєвий прогрес у скринінгу, візуалізаційних технологіях і лікуванні, ДР характеризується значною клінічною гетерогенністю, що ускладнює індивідуальний прогноз перебігу захворювання та результатів лікування [1–4].

Сучасні клінічні настанови чітко регламентують підходи до ведення пацієнтів залежно від стадії ДР, наявності діабетичного макулярного набряку, ішемічних змін та неоваскуляризації, включно з оптимізацією системного контролю, лазерними методами, інтравітреальною анти-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) терапією та вітреоретинальними втручаннями [2, 3]. Водночас, навіть за використання стандартних алгоритмів лікування не всі хворі демонструють очікуваний анатомічний і клінічний ефект. Це вказує на обмеженість виключно фенотипової офтальмоскопічної стратифікації та підсилює потребу в пошуку інструментів, які дозволили б ще до початку лікування виокремлювати підгрупи високого ризику швидкого

прогресування захворювання і неефективності стартової терапевтичної тактики [4, 5].

Останніми роками ДР дедалі переконливіше розглядають не лише як локальне мікросудинне ураження сітківки, а як клінічно гетерогенний нейроваскулярний процес, у якому переплітаються ішемія, хронічне низькорівневе запалення, порушення гематоретинального бар'єру, дисфункція ендотелію та ремоделювання мікроциркуляторного русла [4, 6–9]. Саме тому для прогностичних моделей особливий інтерес становить поєднання двох груп показників. Перша з них відображає локальний структурно-функціональний стан сітківки, передусім за даними оптичної когерентної томографії (ОКТ). Друга характеризує системні патобіохімічні процеси, що можуть модулювати перебіг ретинального ушкодження на різних стадіях ДР [5, 6, 10].

ОКТ сьогодні є базовим інструментом оцінки макулярних змін при ДР, а морфометричні показники, зокрема центральна товщина сітківки (ЦТС), макулярний об'єм (МО) та сам факт макулярного залучення, мають очевидне клінічне значення для характеристики тяжкості ураження [6, 11, 12]. Разом із тим сучас-

Keywords: diabetic retinopathy; type 2 diabetes; optical coherence tomography; biomarkers; inflammatory mediators; vascular endothelium; treatment failure, retina.

ні огляди показують, що прогностична роль окремих ОКТ-показників не є універсальною: їхній зв'язок із функціональними наслідками та відповіддю на лікування варіює залежно від фенотипу ураження, застосованої терапії та способу їхньої стандартизації [11, 12]. Це означає, що навіть інформативні ОКТ-параметри потребують інтерпретації не ізольовано, а в контексті стадії ДР та супутніх системних механізмів.

Серед таких механізмів центральне місце посідають запалення та ендотеліальна дисфункція. Гіперглікемія, оксидативний стрес, накопичення кінцевих продуктів глікації (AGEs), активація прозапальних цитокінів і порушення регуляції судинного тону сприяють ушкодженню ретинального ендотелію, підвищенню проникності судинної стінки, лейкостазу, капілярній оклюзії та подальшому прогресуванню ішемії [7–9]. У цьому контексті сироваткові біомаркери є привабливими з клінічної точки зору, оскільки потенційно дають змогу мінімально інвазивно оцінювати активність процесів, які не завжди повною мірою відображаються лише за офтальмологічними ознаками [6, 10].

До найбільш перспективних кандидатів належать розчинні молекули адгезії, прозапальні медіатори та маркери ендотеліальної реактивності. Селектини відіграють ключову роль у ранніх етапах взаємодії лейкоцитів з ендотелієм; L-селектин (LS) асоціюється з активацією та рекрутингом лейкоцитів, тоді як E-селектин (ES) відображає активацію ендотелію [13–15]. В окремих проспективних клінічних спостереженнях підвищений рівень розчинного ES розглядався як потенційний предиктор розвитку ретинопатії при ЦД 2-го типу [16]. Інтерлейкін-1 β (IL-1 β) є одним із центральних медіаторів інфламасома-опосередкованого запалення, яке дедалі частіше розглядають як складову прогресування ДР [8, 9, 17]. Ендотеліальна NO-синтаза (eNOS) є критичною для підтримання судинного гомеостазу та регуляції ретинального кровотоку, а порушення NO-залежних механізмів розглядають як одну з ланок ендотеліальної дисфункції при діабетичних мікросудинних ураженнях [7, 18]. Ендотеліально-моноцитарний активуючий поліпептид II (EMAP-II) також привертає увагу як багатофункціональний прозапальний медіатор, який раніше пов'язували з мікросудинними ускладненнями діабету; водночас його місце в стратифікації ризику саме при ДР висвітлене обмежено [19].

Отже, наявні дані переконливо підтримують концепцію мультимодального прогнозування перебігу ДР, однак більшість опублікованих робіт стосується або окремих біомаркерів, або прогнозування наявності чи тяжкості ДР, або відповіді на лікування в межах вузьких клінічних фенотипів, насамперед діабетичного макулярного набряку [5, 6, 10–12]. Натомість клінічно придатні моделі, що інтегрували б клініко-інструментальні параметри сітківки із сироватковими біомаркерами запалення та ендотеліальної дисфункції й водночас враховували б стадію ДР, залишаються недостатньо розробленими.

Мета роботи. Оцінити прогностичну цінність клініко-інструментальних маркерів і сироваткових біомаркерів запалення та ендотеліальної дисфункції для розробки стадія-специфічної стратифікації ризику швидкого прогресування ДР та прогнозування неефективності лікування при ЦД 2-го типу.

Матеріал та методи

За дизайном дослідження було одноцентровим, проспективним, когортним, лонгітюдним з 2-річним спостереженням.

Усі дослідження були проведені з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р., з подальшими доповненнями) та відповіді чинному законодавству України. На проведення дослідження був отриманий дозвіл комісії з етики та академічної доброчесності Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Всі учасники дослідження надали інформовану згоду на використання результатів у наукових цілях. Критеріям включення до дослідження відповідали пацієнти чоловічої та жіночої статі віком 50–75 років з ЦД 2-го типу з української популяції, які народилися та постійно проживали в Україні; пацієнти з ДР всіх стадій. Критерії виключення: пацієнти з ЦД інших, крім 2-го, типів; пацієнти з супутньою важкою патологією, яка не була ускладненням ЦД 2-го типу; пацієнти з гострими або хронічними захворюваннями зубо-щелепного апарату або ЛОР-органів; пацієнти з гострими або хронічними інфекційними захворюваннями, увеїтами, вродженою або набутою глаукомою, травмою або оперативним втручанням на оці в анамнезі.

Загалом у дослідження було включено 358 пацієнтів із ЦД 2-го типу та ДР, з яких для детального біомаркерного аналізу було виділено підгрупу (n=136). Стадію ДР визначали відповідно до класифікації ДР Kohner та Porto (1991 рік), рекомендовану ВООЗ, що широко використовується у сучасній клінічній практиці [20, 21]. Виділяли непроліферативну ДР (НПДР, 1-ша група, n=189), препроліферативну ДР (ППДР, 2-га група, n=96) та проліферативну ДР (ПДР, 3-тя група, n=73).

Комплексне обстеження пацієнтів розпочиналося з детального збору анамнезу та реєстрації клініко-демографічних даних. Фіксували вік, стать, тривалість діабету у роках, статус паління, а також рівні систолічного та діастолічного артеріального тиску. Ретельно документували характер поточної цукрознижувальної терапії та наявність супутніх системних ускладнень (полінейропатія, діабетична стопа, нефропатія, енцефалопатія, мікроангіопатія, гепатопатія або їх поєднання). Усім пацієнтам були виконані загальноприйняті офтальмологічні обстеження: візометрія на проекторі тестових знаків Huvitz SSP-3100 та цифровому фороптері HDR-7000 Huvitz; статична периметрія на приладі

Humphrey Field Analyzer model 740i фірми Carl Zeiss Meditec; рефрактометрія на авторефрактометрі HRK-7000 Huvitz; тонометрія на автоматичному безконтактному тонометрі Huvitz HNT-7000; кератопахіметрія на приладі Oculus Pentacam AXL; біомікроскопія на щільній лампі SLM-2ER Kanghua; гоніоскопія з використанням контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана Oculus; офтальмоскопія за допомогою лінз Volk Digital wide field та контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана Oculus; оптична когерентна томографія на приладі Optoview RTVue RT-100, 100-2; за необхідності – фотографування очного дна за допомогою фундус-камери TOPCON TRS-NW7SF, а за показаннями проводили флуоресцентну ангиографію. Фіксували наявність будь-якого активного офтальмологічного лікування на вихідному рівні. На основі ОКТ визначали кількісні параметри: центральну товщину сітківки (ЦТС, мкм) та макулярний об'єм (МО, мм³). Наявність різних проявів діабетичної макулопатії (ДМП), які оцінювали як бінарну змінну (відсутня/наявна) і розглядали як інтегральний показник ураження макулярної зони [21]. Крім того, фіксували наявність діабетичного макулярного набряку (ДМН) [23].

Для визначення біомаркерів були рандомно відібрані проби крові 136 пацієнтів з числа основної групи, серед яких з НІДР (1-а група) було 60, з ППДР (2-а група) – 42 і з ПДР (3-я група) – 34. У сироватці крові проводили визначення вмісту глюкози натще, глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), загального холестерину, ліпопротеїдів високої (ЛПВЩ), низької (ЛПНЩ) та дуже низької (ЛПДНЩ) щільності, тригліцеридів, а також фібриногену колориметричним методом за допомогою реактивів «Roche Diagnostics» (США) та автоматичного біохімічного аналізатора Cobas c311 (Німеччина). Стан коагуляційного гемостазу оцінювали за розширеною панеллю показників: активований час рекальцифікації (АЧР), протромбіновий час, протромбіновий індекс, рівень протромбіну за Квіком, міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) і тромбіновий час визначали за допомогою стандартизованих лабораторних методик [24]. Для поглибленого вивчення системного запалення та ендотеліальної дисфункції у сироватці крові імуноферментним методом визначали рівні специфічних маркерів із застосуванням плашкового фотометра STAT FAX 303/Plus (Awareness Technology, Inc., США). Зокрема, досліджували вихідні рівні фактора фон Віллебранда (vWF), LS та ES (Peninsula Laboratories, Inc., США), ендотеліну-1 (ET-1) (Peninsula Laboratories, Inc., США), високочутливого С-реактивного білка (вч-СРП) (Monobind, США), ЕМАР-II (BioSource, США), eNOS (BCM Diagnostics, США), а також фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- α), IL-1 β та інтерлейкіну-6 (IL-6) (Bender Medsystems, Австрія). Вміст у крові оксиду азоту визначали біохімічним методом за кінцевими продуктами його метаболізму (NOx) – нітритами

(NO₂-) і нітратами (NO₃-) із застосуванням реактиву Grieco [25].

Упродовж періоду спостереження пацієнти отримували диференційоване стартове лікування залежно від стадії патологічного процесу. Консервативне лікування призначалося переважно пацієнтам 1-ї групи та іноді 2-ї групи і включало цукрознижувальну терапію, відновлення гемостазу, ангиопротекцію, а за необхідності – фібрата та статини, метаболічну терапію. Лазерне лікування призначалося у 2-й та 3-й групах пацієнтів і включало панретинальну лазерну коагуляцію (ПРЛК) та за необхідності фокальну лазеркоагуляцію. Анти-VEGF (васкулоендотеліальний фактор росту)-терапія призначалася переважно пацієнтам 2-ї та 3-ї груп та включала інтравітреальне введення препаратів один раз на місяць; загальний курс лікування включав п'ять ін'єкцій, який надалі переводили у режим treat-and-extend. При цьому ПРЛК починали проводити через один місяць після введення першої ін'єкції афліберцепту у п'ять етапів, залежно від наявності зон ішемії. Параметри випромінювання підбирали в межах: потужність випромінювання – 100–200 мВт, тривалість імпульсу – 100–200 мс, інтервал – 100–150 мс.

Хірургічне лікування проводили переважно у пацієнтів 3-ї групи, яке включало закрити субтотальну вітректомію 25 Га з етапом ПРЛК з видаленням епіретинальних мембран та ендотампонадою 18% газоповітряною сумішшю C3F8 або силіконовою олією 5700 мПа залежно від стадії процесу.

Комбіноване лікування призначалося переважно пацієнтам 2-ї і 3-ї груп та включало комбінацію інтравітреального введення анти-VEGF-препаратів, ПРЛК та закритої субтотальної вітректомії 25 Га.

При стабільності офтальмологічних показників визначали відсутність прогресії ДР (grade 0), повільну прогресію (grade 1) визначали при погіршенні деяких показників, а швидку прогресію (grade 2) – при встановленні наступної стадії ДР або суттєвому погіршенні більшості показників (для пацієнтів з ПДР). На підставі цих даних визначалась ефективність лікування: ефект від нього вважали досягнутим при відсутності або повільному прогресуванні ДР, якщо відбувалося швидке прогресування, ефект вважали не досягнутим.

Статистичний аналіз виконувався в середовищі EZR v.1.54 (графічний інтерфейс до R statistical software v.4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Австрія) [26] із застосуванням підходу complete-case; рівень статистичної значущості становив $p < 0.05$ для всіх двобічних тестів. Дизайн аналізу складався з трьох послідовних етапів і був спрямований на стратифікацію пацієнтів за рівнем ризику в межах кожної стадії та порівняння ефективності різних лікувальних стратегій у виділених підгрупах. На першому етапі для кожного маркера окремо оцінювали його прогностичну цінність щодо швидкого прогресування ДР (grade 2 vs grade 0–1) за допомогою бінарної логістичної

регресії з корекцією на вік, стать, тривалість діабету, вихідну стадію ДР та наявність активного стартового лікування. Інформативність маркерів оцінювали за приростом відношення правдоподібності (likelihood ratio χ^2 , LR χ^2) відносно базової моделі з подальшим коригуванням р-значень за методом Бенджаміні–Хохберга (FDR) для контролю частки хибних відкриттів. На другому етапі для найінформативніших маркерів проводили стадія-специфічний ROC (Receiver Operating Characteristic)-аналіз: криві будували окремо для НПДР, ППДР та ПДР, що дозволяло нівелювати вплив міжстадійної варіабельності розподілу маркерів. Для кожної підгрупи розраховували площу під кривою (area under the curve, AUC) із 95% довірчим інтервалом (confidence interval, CI) за методом DeLong, а оптимальний поріг відсікання визначали за індексом Юдена. На третьому етапі пацієнтів кожної стадії поділяли на підгрупи високого та низького ризику за стадія-специфічним пороговим значенням маркера. У створених підгрупах розраховували частку пацієнтів зі швидким прогресуванням окремо для кожного методу базового лікування. Дані подавали у вигляді описових часток; порівняння методів не трактувалося як доказ переваги через відсутність рандомізації.

Результати

У ході проспективного спостереження повної когорти пацієнтів (n=358) та виділеної біомаркерної підгрупи (n=136) було оцінено клінічну траєкторію ДР після призначення стартового лікування. Для виявлення найвагоміших предикторів неефективності терапії (швидкого прогресування захворювання) на першому етапі було реалізовано скринінговий аналіз за допомогою бінарної логістичної регресії з поправкою на вік, стать, тривалість діабету, вихідну стадію ДР та наявність активного лікування. За показником приросту LR χ^2 та після контролю частки хибних відкриттів (FDR) було встановлено ієрархію інформативності досліджуваних параметрів.

Серед загальноклінічних та офтальмологічних маркерів найбільшу незалежну прогностичну цінність продемонстрували параметри ОКТ – ЦТС та МО, що свідчило про розвиток різних проявів ДМП (усі $q < 0.05$). Серед визначених біомаркерів найвищий прогностичний потенціал виявили показники ендотеліальної дисфункції та запалення: LS, EMAP II, ES, IL-1 β та eNOS. Саме ці показники були відібрані для подальшого поглибленого аналізу.

Для точної кількісної оцінки прогностичної здатності відібраних маркерів та визначення точок відсікання (cut-offs) на другому етапі було проведено стадія-специфічний ROC-аналіз (табл. 1).

Як свідчать дані, наведені у таблиці 1, прогностична точність загальноклінічних параметрів суттєво залежала від вихідної стадії ДР. Зокрема, кількісні показники макулярного набряку (ЦТС та МО) продемонстрували найвищу дискримінаційну здатність (AUC >

0.82) саме на стадії ППДР, тоді як на стадіях НПДР та ПДР ретинопатії їхня точність була помірною.

Аналогічний стадія-специфічний патерн спостерігався і під час аналізу біомаркерної підгрупи (табл. 2).

Відповідно до таблиці 2, сироваткові біомаркери загалом продемонстрували вищу прогностичну точність (переважна більшість значень AUC перевищувала 0.85) порівняно із загальноклінічними показниками. При цьому було виявлено чітку стадія-специфічну зміну лідерів: якщо на стадії НПДР найвищу точність мав L-селектин, то при прогресуванні до ППДР та ПДР максимальні значення площі під кривою (AUC > 0.94) фіксувалися для EMAP II та IL-1 β . Отримані оптимальні порогові значення для кожного маркера в межах кожної стадії (за індексом Юдена) стали основою для фінального етапу дослідження — стратифікації пацієнтів.

На третьому етапі когорту було розподілено на підгрупи низького та високого ризику за допомогою стадія-специфічних порогів, після чого оцінювалася ефективність різних методів стартового лікування. Як еталонні приклади реалізації цього підходу наведено стратифікацію за найкращим інструментальним маркером — ЦТС, та найкращим раннім біомаркером — L-селектином (рис. 1).

Аналіз стратифікованих результатів виявив два стійких клінічно значущих патерни, що відтворювалися незалежно від того, який саме маркер (інструментальний чи лабораторний) використовувався для розподілу. По-перше, у підгрупах високого ризику (на будь-якій стадії ДР) частка швидкого прогресування, що свідчить про неефективність лікування, була критично високою і переважно перевищувала 80–85%. Ця тенденція зберігалася незалежно від обраної лікувальної стратегії (консервативної, лазерної, хірургічної, анти-VEGF-терапії чи комбінованої), що вказує на агресивний фенотип захворювання у цих пацієнтів, який погано піддається стандартним методам корекції. По-друге, у підгрупах низького ризику спостерігалася принципово інша картина: відповідь на лікування була значно кращою, при цьому на стадіях ППДР та ПДР хірургічне втручання або комбінована тактика асоціювалися з найменшою часткою швидкого прогресування порівняно з ізольованою монотерапією. Таким чином, застосування визначених стадія-специфічних порогових значень дозволило чітко виокремити когорту пацієнтів, для яких стандартні алгоритми лікування з високою ймовірністю виявляться неефективними, що може обґрунтувати потребу в їхньому перегляді або інтенсифікації на більш ранніх етапах.

Обговорення

У проведеному дослідженні показано, що прогнозування неефективності стартового лікування у хворих на ЦД 2-го типу з ДР, яке в даній роботі відповідало швидкому прогресуванню захворювання (grade 2), не може спиратися на універсальний набір ознак,

Таблиця 1. Стадія-специфічні результати ROC-аналізу загальноклінічних маркерів для прогнозування швидкого прогресування діабетичної ретинопатії (повна когорта, n=358)

Маркер	Стадія ДР	n	AUC (95% CI)*	Оптимальний поріг	Чутливість, %	Специфічність, %	Youden J
МО, мм ³	НПДР	189	0,683 (0,576–0,789)	> 0,23	31,2	96,8	0,281
	ППДР	96	0,824 (0,733–0,915)	> 0,21	89,4	70,0	0,594
	ПДР	73	0,664 (0,518–0,811)	> 0,35	60,8	77,3	0,381
ЦТС, мкм	НПДР	189	0,682 (0,576–0,788)	> 298	31,2	96,8	0,281
	ППДР	96	0,834 (0,747–0,921)	> 271	89,4	70,0	0,594
	ПДР	73	0,659 (0,507–0,810)	> 317	68,6	72,7	0,414
ДМП	НПДР	189	0,634 (0,551–0,717)	= 1	31,2	95,5	0,268
	ППДР	95	0,705 (0,606–0,804)	= 1	67,7	73,3	0,410
	ПДР	73	0,707 (0,592–0,822)	= 1	68,6	72,7	0,414
ДМН	НПДР	189	0,615 (0,538–0,692)	= 1	25,0	98,1	0,231
	ППДР	96	0,529 (0,439–0,619)	= 1	25,8	80,0	0,058
	ПДР	73	0,560 (0,434–0,686)	= 1	52,9	59,1	0,120
HbA1c, %	НПДР	189	0,604 (0,497–0,711)	> 7,7	78,1	42,7	0,208
	ППДР	96	0,693 (0,587–0,800)	> 9,6	62,1	80,0	0,421
	ПДР	73	0,574 (0,434–0,714)	> 11,2	56,9	63,6	0,205

Примітки, Оптимальний поріг визначено за максимальним значенням індексу Юдена, *95% довірчий інтервал (CI) розраховано за методом DeLong, Для якісних показників (макулопатія, ДМН) = 1 означає їх наявність, ДР – діабетична ретинопатія; НПДР – непроліферативна ДР; ППДР – препроліферативна ДР; ПДР – проліферативна ДР; МО – макулярний об'єм сітківки; ЦТС – центральна товщина сітківки; HbA1c – глікозильований гемоглобін; ДМН – діабетичний макулярний набряк; ДМП – діабетична макулопатія; ROC – receiver operating characteristic; AUC – площа під кривою (area under the curve).

Таблиця 2. Стадія-специфічні результати ROC-аналізу біомаркерів запалення та ендотеліальної дисфункції для прогнозування швидкого прогресування діабетичної ретинопатії (біомаркерна підгрупа, n=136)

Маркер	Стадія ДР	n	AUC (95% CI)*	Оптимальний поріг	Чутливість, %	Специфічність, %	Youden J
LS, нг/мл	НПДР	60	0,979 (0,949–1,000)	> 33,4	94,4	95,2	0,897
	ППДР	42	0,929 (0,846–1,000)	> 49,0	93,9	77,8	0,717
	ПДР	34	0,774 (0,551–0,997)	> 59,6	75,0	83,3	0,583
EMAP II, нг/мл	НПДР	60	0,769 (0,648–0,889)	> 3,59	94,4	54,8	0,492
	ППДР	42	0,943 (0,878–1,000)	> 7,04	84,8	100,0	0,848
	ПДР	34	0,988 (0,960–1,000)	> 8,65	92,9	100,0	0,929
ES, нг/мл	НПДР	60	0,695 (0,514–0,876)	> 32,5	61,1	88,1	0,492
	ППДР	42	0,902 (0,807–0,997)	> 50,0	84,8	100,0	0,848
	ПДР	34	0,920 (0,820–1,000)	> 58,6	89,3	83,3	0,726
IL-1 β , пг/мл	НПДР	60	0,580 (0,403–0,757)	> 64,5	33,3	92,9	0,262
	ППДР	42	0,990 (0,968–1,000)	> 77,2	97,0	100,0	0,970
	ПДР	34	0,917 (0,822–1,000)	> 192,2	82,1	100,0	0,821
eNOS, пмоль/мл	НПДР	60	0,708 (0,566–0,851)	< 206	72,2	73,8	0,460
	ППДР	42	0,747 (0,599–0,896)	< 193	57,6	100,0	0,576
	ПДР	34	0,952 (0,883–1,000)	< 121	89,3	100,0	0,893

Примітки: Оптимальний поріг визначено за максимальним значенням індексу Юдена, * 95% довірчий інтервал (CI) розраховано за методом DeLong, ДР – діабетична ретинопатія; НПДР – непроліферативна ДР; ППДР – препроліферативна ДР; ПДР – проліферативна ДР; LS – L-селектин; ES – E-селектин; EMAP II – ендотеліально-моноцитарний активуючий поліпептид II; IL-1 β – інтерлейкін-1 β ; eNOS – ендотеліальна NO-синтаза; ROC – receiver operating characteristic; AUC – площа під кривою (area under the curve).

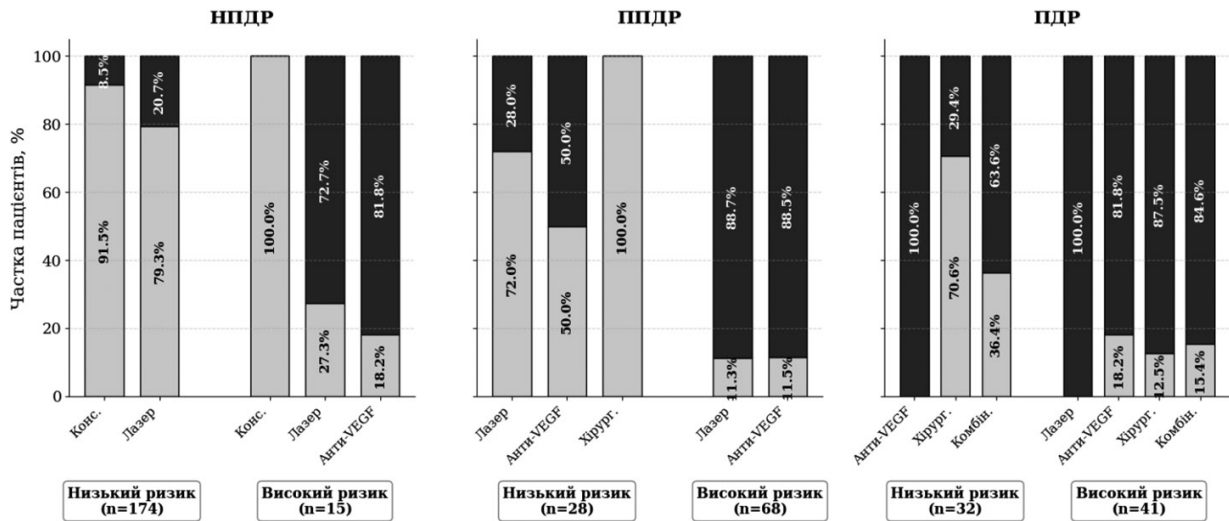


Рис. 1. Ефективність методів стартового лікування діабетичної ретинопатії залежно від стадія-специфічної стратифікації ризику за показником центральної товщини сітківки (ЦТС). Наведено частки пацієнтів із відсутністю або повільним прогресуванням захворювання (grade 0–1, світло-сірі сегменти) та швидким прогресуванням (grade 2, темнісірі сегменти) у повній когорті (n=358). Розподіл на підгрупи низького та високого ризику здійснено за стадія-специфічними пороговими значеннями ЦТС, визначеними за допомогою ROC-аналізу: ≤298 та >298 мкм для НПДР; ≤271 та >271 мкм для ППДР; ≤317 та >317 мкм для ПДР відповідно. Значення n під віссю абсцис вказує на загальну кількість пацієнтів у відповідній підгрупі ризику. Порівняння лікувальних стратегій є описовим.

ДР – діабетична ретинопатія; НПДР – непроліферативна ДР; ППДР – препроліферативна ДР; ПДР – проліферативна ДР; Конс. – консервативне лікування; Комбін. – комбіноване лікування; Хірург. – хірургічне лікування.

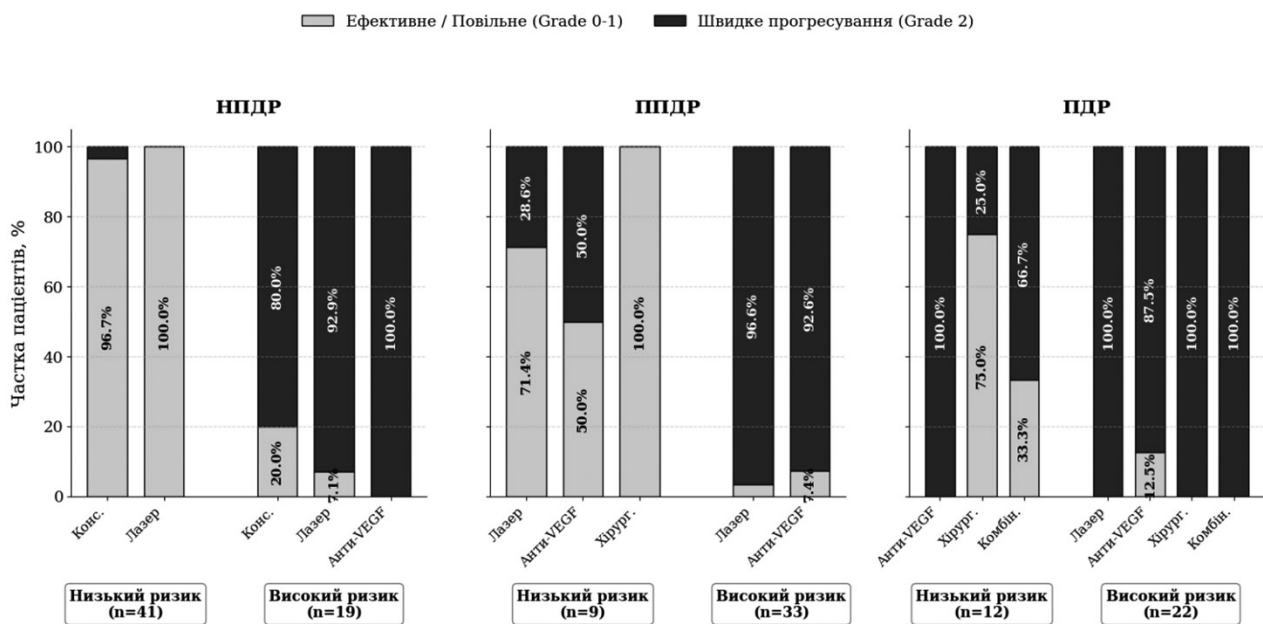


Рис. 2. Ефективність методів стартового лікування діабетичної ретинопатії залежно від стадія-специфічної стратифікації ризику за сироватковим рівнем L-селектину (LS). Наведено частки пацієнтів із відсутністю або повільним прогресуванням захворювання (grade 0–1, світло-сірі сегменти) та швидким прогресуванням (grade 2, темнісірі сегменти) у біомаркерній підгрупі (n=136). Розподіл на підгрупи низького та високого ризику здійснено за стадія-специфічними пороговими значеннями L-селектину, визначеними за допомогою ROC-аналізу: ≤33,4 та >33,4 нг/мл для НПДР; ≤49,0 та >49,0 нг/мл для ППДР; ≤59,6 та >59,6 нг/мл для ПДР відповідно. Значення n під віссю абсцис вказує на загальну кількість пацієнтів у відповідній підгрупі ризику. Порівняння лікувальних стратегій є описовим. ДР – діабетична ретинопатія; НПДР – непроліферативна ДР; ППДР – препроліферативна ДР; ПДР – проліферативна ДР; Конс. – консервативне лікування; Комбін. – комбіноване лікування; Хірург. – хірургічне лікування.

однаково придатний для всіх стадій. Найбільш принциповим результатом стало виявлення стадій-залежної зміни прогностично найінформативніших параметрів: серед клініко-інструментальних показників провідне місце посіли параметри ОКТ, тоді як серед сироваткових маркерів на стадії НППДР найкращу дискримінацію демонстрував LS, а на стадіях ППДР і ПДР – ЕМАР-II, IL-1 β , ES та eNOS. Такий патерн добре узгоджується з сучасною концепцією ДР як динамічного нейроваскулярного процесу, в якому локальні структурні зміни сітківки поєднуються із системними проявами запалення та ендотеліальної дисфункції, а прогностична вага окремих маркерів змінюється в міру прогресування хвороби [5, 6, 10, 27, 28].

Те, що серед загальноклінічних та офтальмологічних показників найбільшу незалежну цінність у нашій когорті мали ЦТС, МО та інші клінічні ознаки ДМП, видається патофізіологічно логічним. Перевага ОКТ-параметрів над HbA1c свідчить, що для прогнозу не ефективності лікування важливіші безпосередні ознаки активності ретинального ураження, ніж середні показники метаболічного контролю. Особливо показовим є те, що найкраща дискримінаційна здатність ЦТС і МО спостерігалася на стадії ППДР. Імовірно, саме на цьому етапі макулярний набряковий та ішемічний компоненти вже достатньо виражені, щоб впливати на подальшу клінічну траєкторію, але ще не «перекриваються» тією складною сукупністю фіброзно-проліферативних і тракційних змін, яка властива пізнішій стадії ПДР. Така інтерпретація відповідає сучасним уявленням про фенотип-залежну прогностичну роль ОКТ-показників при діабетичному ураженні макули [11, 12, 29, 30]. З іншого боку, формування цих несприятливих структурних змін сітківки тісно пов'язане із системними метаболічними порушеннями. Як ми показали у нашому нещодавньому дослідженні, атерогенна дисліпідемія (зокрема, підвищення рівня ЛПНЩ, ЛПДНЩ та не-ЛПВЩ) є вагомим системним предиктором розвитку діабетичного макулярного набряку та погіршення параметрів ОКТ [31]. Це додатково підкреслює необхідність комплексного підходу до стратифікації ризику, що об'єднує локальні ретинальні характеристики та системний метаболічний фон.

Серед сироваткових показників найбільш змістовним для ранньої стратифікації ризику виявився LS. Це спостереження має переконливе біологічне підґрунтя, оскільки селектини є ключовими медіаторами початкових етапів взаємодії лейкоцитів з ендотелієм, а лейкостаз вважають однією з ранніх ланок мікросудинного ушкодження сітківки при діабеті [7, 13–15, 28, 32–35]. Отже, висока прогностична цінність LS саме при НППДР може відображати ситуацію, коли клінічно ще не домінують незворотні проліферативні зміни, але вже активно працюють механізми лейкоцитарної адгезії, локального запалення та порушення гематоретинального бар'єру. Раніше ми вже звертали увагу на критичну важливість ідентифікації предикторів про-

гресування саме на початковій, непроліферативній стадії ДР, досліджуючи роль HbA1c, ліпопротеїдів та показників коагулограми [36]. Поточні результати доповнюють ці дані, вказуючи на те, що серед спеціалізованої панелі маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції саме розчинний L-селектин виступає найбільш раннім і чутливим індикатором переходу до несприятливого перебігу. Водночас посилення ролі ES на стадіях ППДР і ПДР є не менш закономірним, оскільки цей маркер безпосередньо відображає активацію самого ендотелію, тобто той рівень судинного стресу, який очікувано поглиблюється в міру переходу до тяжчих стадій ДР [7, 13–15, 28, 32–35].

Разом із тим наші дані не слід трактувати як підтвердження абсолютної універсальності циркулюючих молекул адгезії для всіх популяцій хворих. У літературі є й роботи, в яких переконливого зв'язку між розчинними молекулами адгезії та розвитком ретинопатії не виявлено [16]. Найімовірніше, така варіабельність зумовлена відмінностями дизайну, типу ЦД, стадійної структури вибірки, вибраних кінцевих точок і відсутністю поділу пацієнтів за вихідною стадією ДР. Показово, що проспективні спостереження та когортні дослідження все ж підтримують прогностичну роль ендотеліальної дисфункції й низькоградієнтного запалення у розвитку та прогресуванні ретинопатії [16, 28, 37–39]. У цьому контексті наші результати не суперечать попереднім даним, а радше уточнюють умови, за яких такі маркери є справді клінічно інформативними.

Ще більш важливим видається зміщення «біомаркерних лідерів» при переході до ППДР і ПДР. Висока точність ЕМАР-II та IL-1 β на цих стадіях дає підстави припустити, що в міру прогресування ДР визначальним стає не стільки ранній етап адгезії лейкоцитів, скільки хронізоване прозапальне мікросередовище й глибше ендотеліальне ушкодження. Для IL-1 β така інтерпретація особливо переконлива, оскільки цей цитокін є одним із центральних ефektorів інфламасомопосередкованої відповіді, що пов'язана з піроптозом, підвищенням судинної проникності та прогресуванням ретинального ушкодження [8, 9, 17, 40]. Дані щодо ЕМАР-II у контексті ДР залишаються обмеженими, однак відомо, що цей медіатор бере участь у взаємодії моноцитів з ендотелієм, апоптозі та патологічному судинному ремоделюванні [19, 41, 42]. Саме тому його висока дискримінаційна здатність у ППДР і ПДР є одним із найбільш цікавих результатів даної роботи. Не менш показовим є й те, що для ПДР інформативним предиктором виявилось зниження eNOS. Це добре узгоджується з уявленням про виснаження NO-залежних вазопротекторних механізмів, погіршення ендотеліальної реактивності та втрату судинного гомеостазу в умовах тяжкої мікроангіопатії [7, 18]. Отримані дані є логічним продовженням наших попередніх напрацювань, в яких було розроблено прогностичну модель ефективності лікування ДР на основі маркерів ендотеліальної дисфункції, де ЕМАР II та eNOS продемонстрували

вагому класифікаційну здатність [43]. Однак, поточне дослідження суттєво розширює це розуміння, доводячи, що прогностична вага цих ендотеліальних факторів не є статичною, а досягає свого піку та стає клінічно визначальною саме на пізніх (препроліферативній та проліферативній) стадіях захворювання.

У сукупності отримані дані дозволяють вибудувати послідовну патобіологічну схему: від ранньої лейкоцитарно-ендотеліальної активації, на яку чутливо реагує LS, через більш виражену ендотеліальну відповідь із підвищенням ES, до стійкої запальної ампліфікації, пов'язаної з IL-1 β та ЕМАР-II, і, зрештою, до виснаження ендотеліального резерву, що відображається зниженням eNOS.

Така схема має експериментальне підґрунтя: лейкостаз, міжклітинна адгезія та запалення прямо залучені до розвитку судинної проникності, оклюзії капілярів і загибелі ендотеліальних клітин у діабетичній сітківці [34, 44–46]. Практичне значення наших результатів полягає не стільки у виборі найкращого методу лікування, скільки в ідентифікації агресивного фенотипу ДР ще до початку терапії. Те, що в підгрупах високого ризику частка швидкого прогресування була дуже високою і переважно перевищувала 80–85% незалежно від типу стартового втручання, свідчить про обмеженість стандартного покрокового підходу в цій категорії хворих. Водночас кращі результати в підгрупах низького ризику та нижча частота швидкого прогресування при хірургічній або комбінованій тактиці на стадіях ППДР/ПДР слід трактувати обережно, оскільки порівняння лікувальних стратегій у нашому дослідженні мали лише описовий характер. Проте сама можливість виділити пацієнтів, для яких ранній перегляд тактики, щільніший моніторинг або мульти-модальне ведення можуть бути доцільними, має безпосередню клінічну цінність [2, 3, 5, 9, 11, 30].

Сильними сторонами дослідження є проспективний дизайн, клінічно релевантна кінцева точка, поєднання повної когорти з поглибленим біомаркерним аналізом у підгрупі, а також визначення практичних порогових значень окремо для кожної стадії ДР.

Водночас отримані результати потрібно інтерпретувати з урахуванням низки обмежень. По-перше, біомаркерна підгрупа була помірною за обсягом, тому точність окремих оцінок потребує підтвердження в більших вибірках. По-друге, усі сироваткові маркери визначалися одноразово на вихідному етапі, тоді як їхня динаміка під впливом лікування могла б мати додаткове прогностичне значення. По-третє, запропоновані порогові значення мають прагматичний характер для даної когорти й потребують зовнішньої валідації перед широким впровадженням. Нарешті, робота не була призначена для порівняльної оцінки ефективності окремих лікувальних стратегій, тому будь-які висновки щодо переваги певного втручання були б некоректними. Попри це, дослідження демонструє, що інтеграція ОКТ-параметрів із сироватковими маркера-

ми запалення та ендотеліальної дисфункції може стати реалістичною основою для більш точної персоналізованої стратифікації ризику неефективності стартового лікування при ДР.

Висновки

1. У хворих на ЦД 2-го типу із ДР прогностична цінність маркерів неефективності стартового лікування, яку в дослідженні визначали як швидке прогресування захворювання (grade 2), має виражений стадія-специфічний характер; використання єдиного універсального набору предикторів для всіх стадій ДР є недостатньо інформативним.

2. Серед клініко-офтальмологічних показників найбільшу незалежну прогностичну цінність продемонстрували параметри ОКТ – ЦТС, МО та ознаки різних проявів ДМП; при цьому найвищу дискримінаційну здатність ЦТС і МО мали на стадії ППДР.

3. Сироваткові біомаркери запалення та ендотеліальної дисфункції загалом продемонстрували вищу прогностичну точність, ніж загальноклінічні показники. На стадії НПДР найінформативнішим маркером був LS, на стадії ППДР – IL-1 β та ЕМАР II, а на стадії ПДР – ЕМАР II та eNOS.

4. Визначення стадія-специфічних порогових значень для найбільш інформативних клініко-інструментальних і лабораторних маркерів дозволило розподілити пацієнтів на підгрупи низького та високого ризику неефективності стартового лікування; у підгрупах високого ризику частка швидкого прогресування ДР переважно перевищувала 80–85%.

5. Інтегроване застосування ОКТ-параметрів і сироваткових біомаркерів запалення та ендотеліальної дисфункції є обґрунтованим підходом до персоналізованої стадія-специфічної стратифікації ризику та може бути використане для раннього виокремлення пацієнтів із високою ймовірністю неефективності стартового лікування.

Авторський внесок

Могілевський С. Ю. — розробка концепції, проєкування, аналіз та інтерпретація даних; Сердюк А. В. — збір даних і проведення досліджень, аналіз та інтерпретація даних, підготовка та рецензування рукопису; Сердюк В. Н. — збір даних, організація і проведення досліджень; Бабенко М.С. — проведення досліджень, аналіз та інтерпретація даних, підготовка рукопису; Зябліцев С. В. — розробка концепції, аналіз та інтерпретація даних. Усі автори прочитали та схвалили остаточний варіант рукопису.

Джерела підтримки

Відсутні.

Відмови від відповідальності

Висловлені у поданій статті думки є власними думками авторів, а не офіційною позицією установи.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють, що вони не мають конфлікту інтересів, який міг би вплинути на їхню думку щодо предмета або матеріалів, описаних і обговорених у цьому рукописі.

Заява про дотримання етичних норм

Ця робота проводилася за участю людей. Це дослідження було схвалено місцевим комітетом з біоетики. Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні. Дослідження було проведено згідно з Гельсінською декларацією. Це дослідження не включало експерименти на тваринах.

Заява про доступність даних

Дані, отримані та/або проаналізовані під час цього дослідження, можна отримати у відповідного автора за обґрунтованим запитом.

Скорочення

ВІ – вірогідний інтервал; ВШ – відношення шансів; ДМН – діабетичний макулярний набряк; ДР – діабетична ретинопатія; ЕТ-1 – едотелін-1; НПДР – непроліферативна діабетична ретинопатія; ОКТ – оптична когерентна томографія; ПДР – проліферативна діабетична ретинопатія; ППДР – препроліферативна діабетична ретинопатія; ПРЛК – панретинальна лазерна коагуляція; р – рівень значущості відмінностей; ЦД – цукровий діабет; АUC – площа під кривою операційних характеристик; $b \pm m$ – коефіцієнт моделі та його стандартна похибка; ЕМАР-II – ендотеліальний моноцит-активуючий поліпептид-II; eNOS – ендотеліальна NO-синтаза; HbA1c – глікований гемоглобін; IL-1 β – інтерлейкін 1 β ; IL-6 – інтерлейкін 6; NO – оксид азота; NOx – метаболіти оксиду азота.

Література

- Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021 Nov;128(11):1580-1591. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027.
- Lim JJ, Kim SJ, Bailey ST, Kovach JL, Vemulakonda GA, Ying GS, Flaxel CJ; American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Pattern Retina/Vitreous Committee. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2025 Apr;132(4):P75-P162. doi: 10.1016/j.ophtha.2024.12.020.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026 Jan 1;49(Supplement_1):S261-S276. doi: 10.2337/dc26-S012.
- Kaurich C, Mahajan N, Bhatwadekar AD. Precision Medicine for Diabetic Retinopathy: Integrating Genetics, Biomarkers, Lifestyle, and AI. *Genes (Basel)*. 2025 Sep 16;16(9):1096. doi: 10.3390/genes16091096.
- Mellor J, Jeyam A, Beulens JWJ, Bhandari S, Broadhead G, Chew E, et al. Role of Systemic Factors in Improving the Prognosis of Diabetic Retinal Disease and Predicting Response to Diabetic Retinopathy Treatment. *Ophthalmol Sci*. 2024 Feb 17;4(4):100494. doi: 10.1016/j.xops.2024.100494.
- Chondrozoumakis G, Chatzimichail E, Habra O, Vounotrypidis E, Papanas N, Gatzoufas Z, et al. Retinal Biomarkers in Diabetic Retinopathy: From Early Detection to Personalized Treatment. *J Clin Med*. 2025 Feb 18;14(4):1343. doi: 10.3390/jcm14041343.
- Gui F, You Z, Fu S, Wu H, Zhang Y. Endothelial Dysfunction in Diabetic Retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Sep 4;11:591. doi: 10.3389/fendo.2020.00591.
- Tang L, Xu GT, Zhang JF. Inflammation in diabetic retinopathy: possible roles in pathogenesis and potential implications for therapy. *Neural Regen Res*. 2023 May;18(5):976-982. doi: 10.4103/1673-5374.355743.
- Seo H, Park SJ, Song M. Diabetic Retinopathy (DR): Mechanisms, Current Therapies, and Emerging Strategies. *Cells*. 2025 Mar 4;14(5):376. doi: 10.3390/cells14050376.
- Wang J, Song X, Xia Z, Feng S, Zhang H, Xu C, et al. Serum biomarkers for predicting microvascular complications of diabetes mellitus. *Expert Rev Mol Diagn*. 2024 Aug;24(8):703-713. doi: 10.1080/14737159.2024.2391021.
- Szeto SK, Lai TY, Vujosevic S, Sun JK, Sadda SR, Tan G, et al. Optical coherence tomography in the management of diabetic macular oedema. *Prog Retin Eye Res*. 2024 Jan;98:101220. doi: 10.1016/j.preteyeres.2023.101220. Epub 2023 Nov 7. Erratum in: *Prog Retin Eye Res*. 2025 Jan;104:101319. doi: 10.1016/j.preteyeres.2024.101319.
- Nanji K, Hatamnejad A, Grad J, El-Sayes A, Mihalache A, Gemae M, et al. Visual outcomes associated with optical coherence tomography biomarkers in diabetic macular edema: A systematic review. *Surv Ophthalmol*. 2026 Mar-Apr;71(2):289-308. doi: 10.1016/j.survophthal.2025.09.009.
- Cappenberg A, Kardell M, Zarbock A. Selectin-Mediated Signaling-Shedding Light on the Regulation of Integrin Activity in Neutrophils. *Cells*. 2022 Apr 12;11(8):1310. doi: 10.3390/cells11081310.
- Przęczek K, Cibor D, Zwolińska-Wcisło M, Owczarek D. Circulating cell adhesion molecules as biomarkers in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2025 Dec 1;16:1680317. doi: 10.3389/fimmu.2025.1680317.
- Machoń NJ, Zdanowska N, Klimek-Trojan P, Owczarczyk-Saczonek A. Vascular Cell Adhesion Molecule 1 and E-Selectin as Potential Cardiovascular Risk Biomarkers in Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2025 Jan 18;26(2):792. doi: 10.3390/ijms26020792.
- Ekelund C, Dereke J, Nilsson C, Landin-Olsson M. Are soluble E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1 potential predictors for the development of diabetic retinopathy in young adults, 15-34 years of age? A Swedish prospective cohort study. *PLoS One*. 2024 Jun 6;19(6):e0304173. doi: 10.1371/journal.pone.0304173.
- Kuo CYJ, Murphy R, Rupenthal ID, Mugisho OO. Correlation between the progression of diabetic retinopathy and inflammasome biomarkers in vitreous and serum - a systematic review. *BMC Ophthalmol*. 2022 May 27;22(1):238. doi: 10.1186/s12886-022-02439-2.
- Gericke A, Buonfiglio F. Physiological and Pathophysiological Relevance of Nitric Oxide Synthases (NOS) in Retinal Blood Vessels. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024 May 16;29(5):190. doi: 10.31083/j.fb12905190.
- Adly AAM, Ismail EA, Tawfik LM, Ebeid FSE, Hassan AAS. Endothelial monocyte activating polypeptide II in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Relation to micro-vascular complications. *Cytokine*. 2015 Dec;76(2):156-162. doi: 10.1016/j.cyto.2015.06.006.
- Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al.; Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003 Sep;110(9):1677-82. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00475-5.

21. Yang Z, Tan TE, Shao Y, Wong TY, Li X. Classification of diabetic retinopathy: Past, present and future. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Dec 16;13:1079217. doi: 10.3389/fendo.2022.1079217.
22. Harding S, Greenwood R, Aldington S, Gibson J, Owens D, Taylor R, et al.; Diabetic Retinopathy Grading and Disease Management Working Party. Grading and disease management in national screening for diabetic retinopathy in England and Wales. *Diabet Med*. 2003 Dec;20(12):965-71. doi: 10.1111/j.1464-5491.2003.01077.x.
23. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al.; Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003 Sep;110(9):1677-82. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00475-5.
24. Bennett ST, Lehman CM, Rodgers GM, authors; Thompson C, Blaylock RC, editors. *Laboratory Hemostasis: A Practical Guide for Pathologists*. 2nd ed. Cham: Springer; 2015. 244 p. doi: 10.1007/0-387-36840-X.
25. Miranda KM, Espey MG, Wink DA. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide*. 2001 Feb;5(1):62-71. doi: 10.1006/niox.2000.0319.
26. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Mar;48(3):452-8. doi: 10.1038/bmt.2012.244.
27. Hartnett ME, Fickweiler W, Adamis AP, Brownlee M, Das A, Duh EJ, et al. Rationale of Basic and Cellular Mechanisms Considered in Updating the Staging System for Diabetic Retinal Disease. *Ophthalmol Sci*. 2024 Mar 27;4(5):100521. doi: 10.1016/j.xops.2024.100521.
28. Storti F, Pulley J, Kuner P, Abt M, Luhmann UFO. Circulating Biomarkers of Inflammation and Endothelial Activation in Diabetic Retinopathy. *Transl Vis Sci Technol*. 2021 Oct 4;10(12):8. doi: 10.1167/tvst.10.12.8.
29. Yanxia C, Xiongyi Y, Min F, Xiaoyun K. Optical Coherence Tomography-Based Grading of Diabetic Macular Edema Is Associated with Systemic Inflammatory Indices and Imaging Biomarkers. *Ophthalmic Res*. 2024;67(1):96-106. doi: 10.1159/000535199.
30. Sen S, Khalid H, Udaya P, Raman R, Rajendram R, ElHousseini Z, et al. Ultrastructural imaging biomarkers in diabetic macular edema: A major review. *Indian J Ophthalmol*. 2025 Jan 1;73(Suppl 1):S7-S23. doi: 10.4103/IJO.IJO_878_24. Epub 2024 Dec 24. Erratum in: *Indian J Ophthalmol*. 2025 Feb 1;73(2):309. doi: 10.4103/IJO.IJO_107_25.
31. Serdyuk AV, Mogilevsky SYu, Babenko MS, Ziablitshev SV. Atherogenic dyslipidemia (lipid fractions and simple lipid indices) as a predictor of diabetic macular edema and adverse optical coherence tomography outcomes in diabetic retinopathy. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2026;22(2):126-134. doi: 10.22141/2224-0721.22.2.2026.1686.
32. Siddiqui K, George TP, Mujammami M, Isnani A, Alfadda AA. The association of cell adhesion molecules and selectins (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, L-selectin, and P-selectin) with microvascular complications in patients with type 2 diabetes: A follow-up study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Feb 9;14:1072288. doi: 10.3389/fendo.2023.1072288.
33. Yang J, Liu Z. Mechanistic Pathogenesis of Endothelial Dysfunction in Diabetic Nephropathy and Retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 May 25;13:816400. doi: 10.3389/fendo.2022.816400.
34. Sheng X, Zhang C, Zhao J, Xu J, Zhang P, Ding Q, et al. Microvascular destabilization and intricated network of the cytokines in diabetic retinopathy: from the perspective of cellular and molecular components. *Cell Biosci*. 2024 Jun 27;14(1):85. doi: 10.1186/s13578-024-01269-7.
35. Blum A, Pastukh N, Socea D, Jabaly H. Levels of adhesion molecules in peripheral blood correlat with stages of diabetic retinopathy and may serve as bio markers for microvascular complications. *Cytokine*. 2018 Jun;106:76-79. doi: 10.1016/j.cyto.2017.10.014.
36. Mogilevskii SI, Serdiuk AV, Zyablitshev SV. Prognostic biomarkers of non-proliferative diabetic retinopathy progression in type 2 diabetes mellitus. *Ukr J Ophthal* 2024;4(519):38-45. doi: 10.31288/oftalmolzh202443845.
37. Majidova SR. Evaluation of Hypoxia and Microcirculation Factors in the Progression of Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024 Jan 2;65(1):35. doi: 10.1167/iovs.65.1.35.
38. Rajab HA, Baker NL, Hunt KJ, Klein R, Cleary PA, Lachin J, et al.; DCCT/EDIC Group of Investigators. The predictive role of markers of Inflammation and endothelial dysfunction on the course of diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2015 Jan-Feb;29(1):108-14. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.08.004.
39. Muni RH, Kohly RP, Lee EQ, Manson JE, Semba RD, Schauberg DA. Prospective study of inflammatory biomarkers and risk of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Apr;131(4):514-21. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2299.
40. Zheng X, Wan J, Tan G. The mechanisms of NLRP3 inflammasome/pyroptosis activation and their role in diabetic retinopathy. *Front Immunol*. 2023 Apr 25;14:1151185. doi: 10.3389/fimmu.2023.1151185.
41. van Horssen R, Eggermont AM, ten Hagen TL. Endothelial monocyte-activating polypeptide-II and its functions in (patho)physiological processes. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2006 Oct;17(5):339-48. doi: 10.1016/j.cytogfr.2006.08.001.
42. Yuan X, Wang X, Ma X, Mao Y, Wang Q. AIMP1: multifunctional regulator in physiology and pathology with therapeutic implications. *PeerJ*. 2025 Nov 18;13:e20334. doi: 10.7717/peerj.20334.
43. Mogilevskyy S Yu, Serdiuk AV, Serdiuk VN, Ziablitshev SV. Model for predicting the efficacy of treating diabetic retinopathy in type 2 diabetes on the basis of determination of markers of endothelial dysfunction. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*. 2025;5(527):3-12. doi: 10.31288/oftalmolzh20256312.
44. Monickaraj F, Acosta G, Cabrera AP, Das A. Transcriptomic Profiling Reveals Chemokine CXCL1 as a Mediator for Neutrophil Recruitment Associated With Blood-Retinal Barrier Alteration in Diabetic Retinopathy. *Diabetes*. 2023 Jun 1;72(6):781-794. doi: 10.2337/db22-0619.
45. Guo C, Sodhi A. Molecular stress and neurovascular injury in the diabetic retina. *J Clin Invest*. 2026 Mar 2;136(5):e200945. doi: 10.1172/JCI200945.
46. Kaštelan S, Orešković I, Bišćan F, Kaštelan H, Gverović Antunica A. Inflammatory and angiogenic biomarkers in diabetic retinopathy. *Biochem Med (Zagreb)*. 2020 Oct 15;30(3):030502. doi: 10.11613/BM.2020.030502.