

## Симпато-адреналова дисрегуляція та клінічні прояви ангіогенної активності при вторинній неоваскулярній глаукомі

Гузун О. В. <sup>1</sup>, канд. мед. наук; Величко Л.М. <sup>1</sup>, д-р мед. наук; Богданова О.В. <sup>1</sup>, канд. біол. наук; Семенцова М. М. <sup>2</sup>, канд. е. наук

<sup>1</sup> ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України», Одеса (Україна)

<sup>2</sup> Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Одеса (Україна)

## Sympatho-adrenal dysregulation and clinical manifestations of angiogenic activity in patients with secondary neovascular glaucoma

Guzun O. V. <sup>1</sup>, Velychko L. M. <sup>1</sup>, Bogdanova O. V. <sup>1</sup>, Sementsova M. M. <sup>2</sup>

<sup>1</sup> SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Odessa (Ukraine)

<sup>2</sup> Odessa Mechnikov National University, Odessa (Ukraine)

### Резюме

**Мета.** Дослідити взаємозв'язок між  $\beta$ -адренорецепторною активністю як маркером симпато-адреналової дисрегуляції та клінічними проявами ангіогенної активності у пацієнтів із вторинною неоваскулярною глаукомою.

**Матеріал та методи.** У проспективне обсерваційне дослідження включено 188 пацієнтів із вторинною неоваскулярною глаукомою (112 – на тлі проліферативної діабетичної ретинопатії та 76 – внаслідок оклюзії вен сітківки) та 34 особи контрольної групи. Усім учасникам виконували стандартне офтальмологічне обстеження з оцінкою ступеня рубеозу райдужки за класифікацією Weiss.  $\beta$ -адренорецепторну активність

( $\beta$ -AR) визначали за методикою оцінки специфічної чутливості лімфоцитів до адреналіну. Для статистичного аналізу використовували непараметричні методи, кореляційний аналіз Спірмена, ROC-аналіз та логістичну регресію.

**Результати.** Рівень  $\beta$ -AR activity був достовірно вищим у пацієнтів із неоваскулярною глаукомою порівняно з контрольною групою та перевищував контрольні значення у 1,7–2,0 рази ( $p < 0,05$ ). Встановлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між  $\beta$ -AR activity та ступенем рубеозу райдужки за Weiss ( $rs=0,69$ ;  $p<0,001$ ). ROC-аналіз продемонстрував помірну дискримінаційну здатність  $\beta$ -AR activity щодо виявлення клінічно значущого рубеозу райдужки (Weiss  $\geq 2$ ) ( $AUC = 0,70$ ). При пороговому значенні  $\beta$ -AR activity  $\geq 14$  ризик клінічно значущої неоваскуляризації райдужки зростає у 5,0 разів ( $OR = 5,02$ ; 95% ДІ 2,64–9,56;  $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Вторинна неоваскулярна глаукома асоціюється з підвищенням  $\beta$ -адренорецепторної активності, що може відобразити залучення симпато-адреналової дисрегуляції до перебігу захворювання. Виявлений зв'язок між  $\beta$ -AR activity та вираженістю рубеозу райдужки свідчить про асоціацію системних нейровегетативних механізмів із клінічними проявами ангіогенної активності.  $\beta$ -AR може розглядатися як перспективний фенотип-визначальний маркер клінічної активності неоваскулярної глаукоми.

**Ключові слова:** неоваскулярна глаукома;  $\beta$ -адренорецепторна активність; симпато-адреналова дисрегуляція; рубеоз райдужки; ангіогенез; проліферативна діабетична ретинопатія; оклюзія вен сітківки, райдужка.

DOI: <https://doi.org/10.31288/Ukr.j.ophthalmol.202632230>

UDC: 617.7:616.13-008.331.1:612.82

**Corresponding Author:** Olga V. Guzun, SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 49/51 Frantsuzkyi Bulvar, Odessa 65015, Ukraine. Email: olgaguzun24@gmail.com

Received 2025-12-17

Accepted 2026-05-23

**Cite this article as:** Guzun OV, Velychko LM, Bogdanova OV, Sementsova MM. Sympatho-adrenal dysregulation and clinical manifestations of angiogenic activity in patients with secondary neovascular glaucoma. Ukr. J Ophthalmol. 2026;3:22-30.



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

© Guzun O. V., Velychko L. M., Bogdanova O. V., Sementsova M.M., 2026

## Abstract

**Purpose.** To examine the relationship of beta-adrenoreceptor ( $\beta$ -AR) activity as a marker of sympatho-adrenal dysregulation with clinical manifestations of angiogenic activity in patients with secondary neovascular glaucoma.

**Material and Methods.** This prospective observational study included 188 patients with secondary neovascular glaucoma (NVG). Of these, 112 had NVG associated with proliferative diabetic retinopathy (PDR), and 76, NVG secondary to retinal vein occlusion (RVO). The control group comprised 34 individuals. All study subjects underwent routine ophthalmological examination, and the grade of rubeosis was determined according to the Weiss grading system.  $\beta$ -AR activity was determined by assessing specific lymphocyte sensitivity to adrenaline. Non-parametric statistical methods, Spearman correlation analysis and receiver operating curve (ROC) analysis were employed for analysis.

**Results.**  $\beta$ -AR level was 1.7–2.0 times higher in patients with NVG than in controls, and this difference was significant ( $p < 0.05$ ).  $\beta$ -AR level was strongly positively correlated

with the Weiss grade of rubeosis ( $r_s = 0,69$ ;  $p < 0,001$ ). ROC analysis demonstrated a moderate discriminative ability for detecting clinically significant iris rubeosis (Weiss  $\geq 2$ ) (AUC = 0.70). At a threshold level of  $\beta$ -AR  $\geq 14$ , there was a five-fold increase in the risk of developing clinically significant iris rubeosis (odds ratio = 5.02; 95% confidence interval, 2.64–9.56;  $p < 0,001$ ).

**Conclusion.** Secondary NVG is associated with an increased  $\beta$ -AR activity, which may reflect the involvement of sympatho-adrenal dysregulation in the course of the disease. The finding of the correlation of  $\beta$ -AR with the grade of rubeosis indicates an association of systemic neuroautonomic mechanisms with clinical manifestations of angiogenic activity.  $\beta$ -AR level can be considered a promising marker for determining a phenotype of clinically active NVG.

**Keywords:** neovascular glaucoma, beta-adrenoreceptor activity, sympatho-adrenal dysregulation, iris rubeosis, angiogenesis, proliferative diabetic retinopathy, retinal vein occlusion, iris.

## Вступ

Неоваскулярна глаукома (НВГ) належить до найтяжчих форм вторинної глаукоми та характеризується високим ризиком швидкої прогресуючої втрати зору і резистентністю до медикаментозного лікування. Її розвиток зумовлений хронічною ішемією сітківки, що призводить до гіперекспресії проангіогенних факторів, насамперед судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), з подальшим формуванням неоваскуляризації райдужки та іридокорнеального кута і прогресуючим підвищенням внутрішньоочного тиску (ВОТ) [1, 2]. Провідними етіологічними чинниками НВГ залишаються проліферативна діабетична ретинопатія (ПДР) та оклюзія вен сітківки (ОВС), однак клінічний перебіг і відповідь на лікування можуть суттєво відрізнятися залежно від первинного захворювання [3, 4].

Сучасні уявлення про патогенез НВГ виходять за межі суто офтальмогіпертензивної концепції. НВГ дедалі частіше розглядають як мультифакторний ішемічно-ангіогенний процес із вираженими мікросудинними, запальними та нейрогуморальними компонентами [2, 3]. Концепція судинної дисрегуляції підкреслює важливість системних механізмів контролю перфузії та вазомоторної реактивності у формуванні ішемічних ушкоджень ока [5]. Таким чином, симпато-адреналова система може виступати одним із системних модифікаторів ендотеліальної функції, мікроциркуляції та ангіогенної відповіді.

Згідно із сучасними уявленнями, ендотеліальна дисфункція та порушення клітинної відповіді на гіпоксію є ключовими ланками розвитку ішемічних ретинальних захворювань. Гіпоксія індукує експресію VEGF та інших проангіогенних медіаторів, що стимулюють проліферацію ендотеліальних клітин

і патологічну неоваскуляризацію [6, 7]. Водночас  $\beta$ -адренергічна сигналізація розглядається як один із важливих механізмів регуляції судинного тону, ендотеліальної реактивності та ангіогенезу. Відомо, що  $\beta$ -адренорецептори беруть участь у контролі судинної функції та ремоделюванні тканин за умов хронічної ішемії [8]. Експериментальні дослідження показали, що  $\beta$ -адренергічна активація може посилювати ангіогенну відповідь, тоді як її фармакологічна блокада супроводжується зменшенням патологічної неоваскуляризації [9].

Особливий інтерес останніми роками привертає роль  $\beta$ -адренорецепторів у регуляції ангіогенезу. Встановлено, що за умов гіпоксії  $\beta$ -адренергічна сигналізація бере участь у VEGF-опосередкованій активації ендотеліальних клітин та клітин Мюллера, сприяючи формуванню проангіогенного мікросередовища [10, 11]. Ці дані свідчать про можливий зв'язок між системною симпато-адреналовою активацією та процесами неоваскуляризації при ішемічних захворюваннях ока.

При ПДР системні порушення, пов'язані з автономною нейропатією, хронічним низькоінтенсивним запаленням та ендотеліальною дисфункцією, можуть посилювати ішемію переднього сегмента ока та сприяти активній неоваскуляризації райдужки [6, 12]. Аналогічно, при ішемічних формах ОВС тривала гіпоперфузія сітківки, венозний стаз та капілярна неперфузія створюють умови для активації VEGF-залежного ангіогенезу та розвитку НВГ [13; 14].

Важливим аспектом системної регуляції судинного тону та клітинної активації є чутливість клітин-мішеней до медіаторів симпато-адреналової системи. У

низці експериментальних і клінічних робіт продемонстровано, що функціональна активність адренорецепторів може бути кількісно оцінена через рецептор-модифікуючі ефекти фармакологічних агентів та реакцію клітин на адренергічну стимуляцію [15]. Подібні підходи були застосовані й в офтальмології, де показано змінену чутливість периферичних імунокомпетентних клітин до адреналіну та ацетилхоліну при хронічних запальних захворюваннях ока, що відображає системні механізми нейровегетативної дисрегуляції [16].

Разом з тим у пацієнтів з НВГ роль  $\beta$  - адренорецепторної активності як системного маркера симпатно-адреналової дисрегуляції та її зв'язок з клінічними проявами ангіогенної активності залишаються недостатньо вивченими. Відсутні клінічні дослідження, які б у межах єдиного аналітичного підходу інтегрували кількісну оцінку  $\beta$ -адренорецепторної активності з фенотипуванням НВГ, порівнювали її рівень між основними етіологічними формами захворювання та аналізували її асоціацію зі ступенем рубцевої райдужки. Це визначає актуальність даного дослідження.

**Мета.** Дослідити взаємозв'язок між  $\beta$  - адренорецепторною активністю як маркером симпатно-адреналової дисрегуляції та клінічними проявами ангіогенної активності у пацієнтів із вторинною неоваскулярною глаукомою.

### Матеріал і методи

#### Дизайн дослідження та характеристика вибірки

Дослідження мало проспективний, відкритий, порівняльний, одноцентровий обсерваційний дизайн і включало 188 пацієнтів із клінічно підтвердженою вторинною НВГ. Пацієнти були розподілені на дві основні клінічні групи залежно від етіології ретинальної ішемії: до першої групи увійшли 112 пацієнтів з НВГ на тлі проліферативної діабетичної ретинопатії (НВГ/ПДР), до другої – 76 пацієнтів з НВГ внаслідок оклюзії вен сітківки (НВГ/ОВС).

Контрольна група складала 34 пацієнти, які були порівняні за віком та статтю, без ознак глаукоми, ретинальної ішемії та системних захворювань, що можуть впливати на показники вегетативної регуляції.

Дослідження проводилося відповідно до положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997) і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964–2013). Протокол дослідження був схвалений локальним комітетом з біоетики ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» (протокол №23 від 01.05.2025). Письмову інформовану згоду отримано від усіх учасників дослідження.

Критерії включення: пацієнти з вторинною НВГ на тлі ПДР або внаслідок ОВС; ВОО  $\geq 22$  мм рт. ст. попри максимальну місцеву медикаментозну гіпотензивну терапію; наявність рубцевої райдужки та/або іридокорнеального кута за класифікацією Weiss (стадії 1–3) [17].

Критерії виключення: інші форми вторинної НВГ; тяжка загальносоматична патологія, що унеможливає участь у дослідженні; закритий кут передньої камери з рубцевою Weiss 4 стадії; активні інфекційні захворювання або злоякісні новоутворення; травми ока або будь-які попередні інтраокулярні хірургічні втручання в анамнезі; системні стани, здатні суттєво впливати на показники вегетативної регуляції.

Слід зазначити, що цукровий діабет та артеріальна гіпертензія розглядалися не як незалежні фактори впливу, а як невід'ємні складові клінічного фенотипу пацієнтів із НВГ відповідної етіології. Метою дослідження було оцінити  $\beta$ -адренорецепторну активність в умовах реальної клінічної практики, тому до дослідження включали пацієнтів із компенсованим або субкомпенсованим перебігом цих захворювань, тоді як гострі та декомпенсовані стани були критеріями виключення.

#### Клінічне офтальмологічне обстеження

Усім пацієнтам проводили стандартне офтальмологічне обстеження, що включало візометрію, тонометрію, біомікроскопію переднього сегмента ока, гоніоскопію з оцінкою наявності та ступеня неоваскуляризації райдужки та іридокорнеального кута, а також офтальмоскопію. Ступінь рубцевої райдужки визначали відповідно до класифікації Weiss, яка широко використовується для оцінки активності неоваскулярного процесу [17].

#### Оцінка $\beta$ -адренорецепторної активності

Усім пацієнтам на етапі включення пацієнтів у дослідження, до виконання лазерних втручань виконували лабораторні дослідження. Забір периферичної венозної крові проводили вранці натщесерце з подальшим виконанням загального клінічного аналізу крові.

Для визначення  $\beta$ -адренорецепторної активності використовували метод оцінки функціональної чутливості лімфоцитів периферичної крові до адреналіну, розроблений у лабораторії імунології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» та захищений патентом України [15, 16]. Метод базується на принципі паралельних проб і дозволяє кількісно характеризувати індивідуальну реактивність клітин до адренергічної стимуляції.

Мононуклеарну фракцію периферичної крові отримували методом градієнтного центрифугування на фіколі з густиною  $1,076 \text{ г/см}^3$  («Сіместа», Україна). Після виділення клітини двічі відмивали центрифугуванням та готували суспензію лімфоцитів для подальшого дослідження.

Оцінку адренергічної чутливості проводили шляхом паралельної інкубації клітинної суспензії протягом 60 хвилин при температурі  $37^\circ\text{C}$  у двох варіантах: контрольному (лімфоцити з фізіологічним розчином) та дослідному (лімфоцити з  $0,18\%$  розчином адреналіну; «Дарниця», Україна). Подальший розрахунок по-

казника  $\beta$ -адренорецепторної активності здійснювали відповідно до авторської методики [15; 18].

У даному дослідженні показник  $\beta$ -AR activity розглядали як інтегральну характеристику функціональної активності  $\beta$ -адренергічної ланки вегетативної регуляції, визначену за реактивністю периферичних лімфоцитів до адреналіну. Слід підкреслити, що  $\beta$ -AR activity відображає функціональний стан  $\beta$ -адренергічної сигналізації, а не експресію чи кількість  $\beta$ -адренорецепторів.

#### Статистичний аналіз

Статистичний аналіз виконували з використанням програмного забезпечення з відкритим кодом JASP для Windows (версія 0.19.2). Нормальність розподілу кількісних змінних перевіряли за допомогою критерію Shapiro–Wilk. Кількісні показники наводили у вигляді медіани та міжквартильного розмаху (Me [Q1–Q3]). Для порівняння міжгрупових відмінностей застосовували критерій Mann–Whitney (для двох незалежних груп) або критерій Kruskal–Wallis (для трьох груп) з відповідною post hoc корекцією. Категоріальні змінні порівнювали за допомогою  $\chi^2$ -критерію або точного критерію Fisher залежно від очікуваних частот.

Дискримінаційну здатність  $\beta$ -адренорецепторної активності щодо клінічно значущого рубеозу райдужки (Weiss  $\geq 2$ ) оцінювали за допомогою ROC-аналізу з визначенням площі під кривою (AUC) та 95 % довірчих інтервалів. Оптимальне порогове значення  $\beta$ -AR визначали на основі індексу Юдена з розрахунком чутливості та специфічності. Для оцінки взаємозв'язку між рівнем  $\beta$ -адренорецепторної активності та ступенем рубеозу райдужки використовували кореляційний аналіз Спірмена. Асоціацію між рівнем  $\beta$ -адренорецепторної активності та ризиком клінічно значущого рубеозу оцінювали за допомогою уніваріантної логістичної регресії з розрахунком відношення шансів (OR) та 95 % довірчих інтервалів. Рівень статистичної значущості встановлювали на рівні  $p < 0,05$ .

#### Результати

Аналіз ступеня рубеозу райдужки виявив відмінності між діабетичним та постоклюзійним фенотипами НВГ. Детальний розподіл за класифікацією Weiss представлено в таблиці 1.

Хоча загальна частка клінічно значущого рубеозу райдужки (Weiss  $\geq 2$ ) була подібною при НВГ/ПДР та НВГ/ОВС (46,4 % і 47,3 % відповідно), у пацієнтів з діабетичним фенотипом частіше спостерігався тяжкий рубеоз (Weiss 3: 17,9 % проти 10,5 %). Це може свідчити не стільки про вищу частоту ангиогенезу, скільки про більшу його інтенсивність та клінічну агресивність, пов'язані з діабетичною мікроангіопатією та системною нейровегетативною дисрегуляцією.

#### Порівняльна характеристика $\beta$ -адренорецепторної активності при НВГ різної етіології та в контрольній групі

Аналіз  $\beta$ -адренорецепторної активності виявив статистично значущі відмінності між пацієнтами з НВГ та контрольною групою, а також між етіологічними фенотипами НВГ. Найвищі значення  $\beta$ -адренорецепторної активності спостерігалися у пацієнтів із НВГ/ПДР, нижчі – при постоклюзійній НВГ, тоді як у контрольній групі показник  $\beta$ -AR був мінімальним (табл. 2).

Розподіл значень  $\beta$ -AR activity у трьох групах продемонстрував градієнтне зростання від контрольної групи до постоклюзійної та діабетичної НВГ (рис. 1). У пацієнтів із діабетичною НВГ розподіл  $\beta$ -AR activity характеризувався більшим зміщенням у бік вищих значень порівняно з постоклюзійною НВГ.

#### Дискримінаційна здатність $\beta$ -адренорецепторної активності щодо клінічно значущого рубеозу

ROC-аналіз, виконаний для всієї групи пацієнтів з НВГ (ПДР + ОВС), продемонстрував помірну, але статистично значущу дискримінаційну здатність  $\beta$ -AR щодо виявлення клінічно значущої неоваскуляризації райдужки (Weiss  $\geq 2$ ). Площа під ROC-кривою становила

**Таблиця 1.** Розподіл пацієнтів з неоваскулярною глаукомою за ступенем рубеозу райдужки (класифікація Weiss) залежно від етіології захворювання

| Ступінь рубеозу (Weiss) | НВГ/ПДР, n (%)        | НВГ/ОВС, n (%) | Разом, n (%) |
|-------------------------|-----------------------|----------------|--------------|
| Weiss 1                 | 60 (53,6 %)           | 40 (52,6 %)    | 100 (53,2 %) |
|                         | $\chi^2=0,02, p=0,90$ |                |              |
| Weiss 2                 | 32 (28,6 %)           | 28 (36,8 %)    | 60 (31,9 %)  |
|                         | $\chi^2=1,43, p=0,23$ |                |              |
| Weiss 3                 | 20 (17,9 %)           | 8 (10,5 %)     | 28 (14,9 %)  |
|                         | $\chi^2=1,90, p=0,17$ |                |              |
| Разом                   | 112 (100 %)           | 76 (100 %)     | 188 (100 %)  |

Примітка. Дані наведено у вигляді абсолютної кількості пацієнтів та відсотків у межах відповідної етіологічної групи НВГ;  $p$  – рівень значущості відмінностей між показниками – порівняння розподілу ступенів рубеозу (Weiss 1–3) між групами НВГ/ПДР та НВГ/ОВС ( $\chi^2$ -критерій). НВГ – неоваскулярна глаукома; ПДР – проліферативна діабетична ретинопатія; ОВС – оклюзія вен сітківки; Weiss – клінічна класифікація рубеозу райдужки (стадія 1, 2, 3).

**Таблиця 2.**  $\beta$ -адренорецепторна активність ( $\beta$ -AR) у пацієнтів з неоваскулярною глаукомою різної етіології та в контрольній групі

| Показник                         | НВГ / ПДР (n = 112) | НВГ / ОВС (n = 76) | Контроль (n = 34) |
|----------------------------------|---------------------|--------------------|-------------------|
| $\beta$ -AR activity, Me (Q1–Q3) | 14,0 (12–19)*‡      | 12,0 (12–17)*      | 7,0 (6–8)         |

Примітка. Дані наведено у вигляді медіани (Me) та міжквартильного розмаху (Q1–Q3); p – рівень значущості відмінностей між показниками; \* p < 0,05 порівняно з контрольною групою; ‡ p < 0,05 порівняно між групами НВГ.  $\beta$ -AR activity –  $\beta$ -адренорецепторна активність; НВГ – неоваскулярна глаукома; ПДР – проліферативна діабетична ретинопатія; ОВС – оклюзія вен сітківки.

ла AUC = 0,70, що свідчить про здатність  $\beta$ -AR відображати системний проангіогенний стан при НВГ (рис. 2).

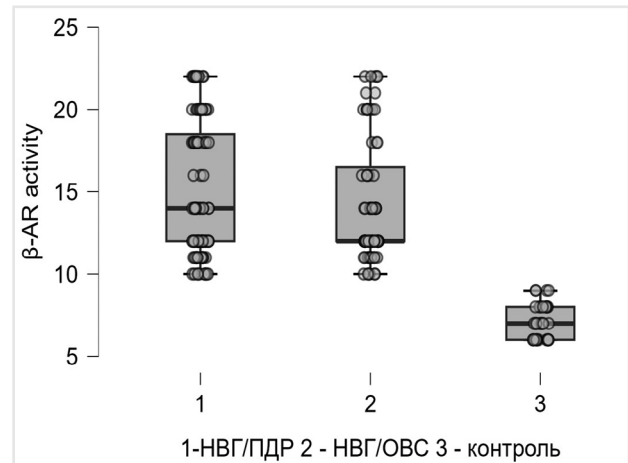
Таким чином,  $\beta$ -AR activity продемонстрував помірну дискримінаційну здатність (AUC=0,70), що характерно для системних біологічних маркерів. Отримані результати свідчать, що  $\beta$ -AR може бути використаний для клінічного фенотипування пацієнтів із НВГ, однак його не слід розглядати як самостійний індивідуальний прогностичний маркер перебігу захворювання або результатів лікування. Також, при пороговому значенні  $\beta$ -AR activity  $\geq 14,0$  чутливість методу становила 60 %, а специфічність – 65 %, що підтверджує його придатність для клінічного фенотипування пацієнтів.

Розподіл пацієнтів за класифікацією Weiss та пороговому значенні  $\beta$ -AR activity  $\geq 14,0$  представлено в таблиці 3.

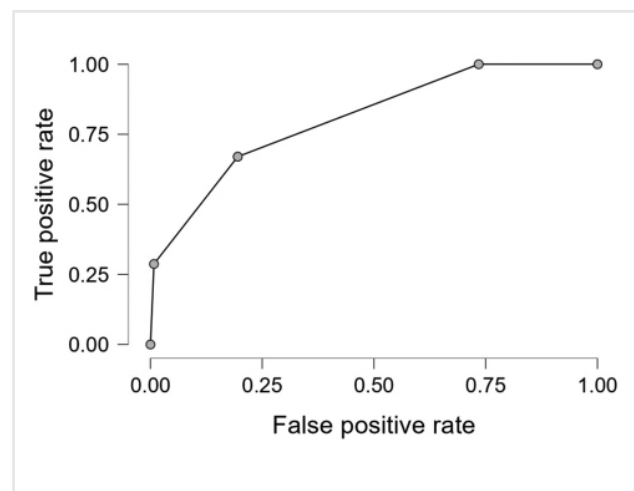
При аналізі показника клінічно значущого рубцеозу (Weiss  $\geq 2$ ) виявлено значущі відмінності між етіологічними формами НВГ ( $\chi^2 = 30,85$ ; p<0,001), що може відображати відмінності в інтенсивності ангіогенної відповіді між фенотипами захворювання. Водночас підвищена  $\beta$ -адренорецепторна активність була тісно асоційована з наявністю активного рубцеозу незалежно від етіології, збільшуючи його ймовірність у 5,0 разів (OR = 5,02; 95 % ДІ 2,64–9,56; p<0,001). Площа під ROC-кривою (AUC = 0,70) свідчить про помірну дискримінаційну здатність  $\beta$ -AR activity щодо ідентифікації пацієнтів із клінічно значущою неоваскуляризацією райдужки, що дозволяє розглядати цей показник не стільки як самостійний прогностичний маркер, скільки як фенотип-визначальний індикатор, який може відображати системні механізми, залучені до перебігу вторинної НВГ (рис. 2).

У мультиваріантній логістичній регресійній моделі  $\beta$ -адренорецепторна активність зберігала незалежну асоціацію з діабетичним фенотипом НВГ після корекції на етіологію захворювання. Збільшення  $\beta$ -AR activity на одну умовну одиницю асоціювалося зі збільшенням шансів належності пацієнта до діабетичного фенотипу НВГ на 7 % (OR=1,07; 95% ДІ 1,00–1,15; p=0,04). Етіологія ПДР залишалася сильним незалежним предиктором фенотипу НВГ (OR = 2,40; 95% ДІ 1,30–4,60; p < 0,01).

Додатковий кореляційний аналіз виявив статистично значущий позитивний зв'язок між рівнем  $\beta$ -адренорецепторної активності та ступенем рубцеозу райдужки за класифікацією Weiss (rs=0,69; p < 0,001).

**Рис. 1.** Порівняльний розподіл  $\beta$ -адренорецепторної активності ( $\beta$ -AR activity) при неоваскулярній глаукомі різної етіології та в контрольній групі.

Boxplot демонструє розподіл значень  $\beta$ -адренорецепторної активності ( $\beta$ -AR activity) у пацієнтів з неоваскулярною глаукомою на тлі проліферативної діабетичної ретинопатії (НВГ/ПДР), внаслідок оклюзії вен сітківки (НВГ/ОВС), а також у контрольній групі. Центральна лінія відповідає медіані, межі коробки – міжквартильному розмаху (Q1–Q3), «вуса» – мінімальним і максимальним значенням без урахування викидів.

**Рис. 2.** ROC-крива  $\beta$ -адренорецепторної активності для виявлення клінічно значущого рубцеозу райдужки (Weiss  $\geq 2$ ) у пацієнтів з неоваскулярною глаукомою.

**Таблиця 3.** Розподіл пацієнтів з НВГ за ступенем рубеозу райдужки (класифікація Weiss) залежно від порогового значення  $\beta$ -AR  $\geq 14,0$ 

| Ступінь рубеозу | $\beta$ -AR activity $\geq 14,0$ , n (%) | $\beta$ -AR activity $< 14,0$ , n (%) | Разом, n (%) |
|-----------------|--|---------------------------------------|--------------|
| Weiss 1         | 31 (33,0%)                               | 69 (73,4%)                            | 100 (53,2%)  |
|                 | $\chi^2=30,85$ , $p<0,001$               |                                       |              |
| Weiss 2         | 36 (38,3%)                               | 24 (25,5%)                            | 60 (31,9%)   |
|                 | $\chi^2=3,53$ , $p=0,06$                 |                                       |              |
| Weiss 3         | 27 (28,7%)                               | 1 (1,1%)                              | 28 (14,9%)   |
|                 | $\chi^2=28,37$ , $p<0,001$               |                                       |              |
| Разом           | 94 (100%)                                | 94 (100%)                             | 188 (100%)   |

Примітка. Дані наведено у вигляді абсолютної кількості пацієнтів та відсотків у межах групи неоваскулярної глаукоми;  $p$  – рівень значущості відмінностей між показниками – порівняння розподілу ступенів рубеозу між групами  $\beta$ -AR activity  $\geq 14,0$  та  $\beta$ -AR activity  $< 14,0$  ( $\chi^2$ -критерій);  $\beta$ -AR activity –  $\beta$ -адренорецепторна активність; Weiss – клінічна класифікація рубеозу райдужки

Це узгоджується з результатами ROC-аналізу та логістичної регресії й підтверджує можливий зв'язок симпато-адреналової дисрегуляції з активністю ангиогенного процесу при неоваскулярній глаукомі.

#### Обговорення

Отримані результати демонструють, що неоваскулярна глаукома асоціюється з підвищенням  $\beta$ -адренорецепторної активності порівняно з контрольною групою, що може відображати участь системної симпато-адреналової регуляції у формуванні клінічних проявів захворювання. Загалом рівень  $\beta$ -AR activity у пацієнтів з НВГ був у 1,7-2,0 рази вищим порівняно з контролем. Вищі значення  $\beta$ -AR activity при НВГ на тлі ПДР узгоджуються з сучасними уявленнями про нейровегетативну дисрегуляцію при цукровому діабеті та підкреслюють можливий внесок системних регуляторних механізмів у перебіг ішемічно-ангіогенних захворювань ока [12].

Адренергічна система є важливим регулятором судинної реактивності, мікроциркуляції та ендотеліальної функції. Сучасні дослідження свідчать, що  $\beta$ -адренорецептори беруть участь у регуляції судинного тону, клітинної відповіді на гіпоксію та процесів тканинного ремоделювання за умов хронічної ішемії [8]. У зв'язку з цим порушення  $\beta$ -адренергічної сигналізації розглядають як один із потенційних механізмів, здатних модулювати ангиогенну відповідь при судинних захворюваннях сітківки.

При цукровому діабеті симпато-адреналова активація формується на тлі автономної нейропатії, хронічного низькоінтенсивного запалення та генералізованої ендотеліальної дисфункції [12]. Це може сприяти стійкій вазоконстрикції, посиленню ішемічних змін райдужки та циліарного тіла, а також формуванню проангіогенного мікросередовища. Водночас ішемічні форми ОВС також характеризуються вираженою гіперфузією сітківки, венозним стазом та капілярною

неперфузією, що створює умови для активації VEGF-залежного ангиогенезу [13, 14]. Таким чином, незважаючи на відмінності провідних патогенетичних механізмів, обидва основні фенотипи НВГ реалізуються через спільний ішемічно-ангіогенний каскад.

Експериментальні дослідження підтверджують безпосередню участь  $\beta$ -адренергічної сигналізації в регуляції ангиогенезу. Показано, що  $\beta$ -адренорецептори активуються в умовах гіпоксії та беруть участь у регуляції експресії VEGF у клітинах сітківки, включаючи ендотеліальні та Müller-клітини [10]. Нещодавно встановлено, що гіпоксично-індуковане підвищення VEGF у клітинах сітківки значною мірою залежить від  $\beta$ -адренорецепторної сигналізації, що підтверджує її роль у формуванні проангіогенного мікросередовища [11]. Крім того, блокада  $\beta$ -адренорецепторів у моделях ішемічної ретинопатії супроводжується зменшенням патологічної неоваскуляризації та пригніченням VEGF-залежних механізмів ангиогенезу [9]. Паралельно  $\beta$ -адренергічний шлях залучений до регуляції запальних процесів: застосування метопрололу знижує експресію прозапальних цитокінів і молекул адгезії в умовах гіперглікемії [19]. Сукупність цих даних свідчить, що  $\beta$ -адренергічна сигналізація може бути одним із механізмів, через які системна нейровегетативна дисрегуляція впливає на ангиогенну відповідь при НВГ.

Клінічні результати нашого дослідження доповнюють експериментальні дані та свідчать, що підвищена  $\beta$ -AR activity асоційована з активним рубеозом райдужки. Зокрема,  $\beta$ -AR activity продемонструвала помірну дискримінаційну здатність щодо клінічно значущого рубеозу (Weiss  $\geq 2$ ; AUC = 0,70), а при пороговому значенні  $\beta$ -AR activity  $\geq 14,0$  ризик рубеозу зростав в 5,0 разів (OR = 5,02; 95 % ДІ 2,64–9,56;  $p < 0,001$ ). Додатково розподіл ступенів рубеозу між групами  $\beta$ -AR activity  $\geq 14,0$  та  $\beta$ -AR activity  $< 14,0$  був статистично значущим ( $\chi^2 = 30,85$ ;  $p < 0,001$ ). Це

свідчить, що  $\beta$ -AR activity може відображати системний нейровегетативний компонент ангіогенної відповіді при НВГ, що відповідає сучасним уявленням про багатофакторний характер перебігу захворювання та складність стратифікації ризику [2].

Отримані результати вписуються в концепцію рецептор-опосередкованої нейровегетативної регуляції клітинної активації, розроблену у фундаментальних роботах Velychko з співавт., де продемонстровано можливість кількісної оцінки рецепторної чутливості як відображення системної регуляторної перебудови [15]. У клінічних дослідженнях також показано зміну чутливості до нейромедіаторів при задніх увеїтах, що свідчить про залучення симпато-адреналових і холінергічних механізмів регуляції в патогенезі очних захворювань [16]. У межах нашого дослідження  $\beta$ -AR activity може бути інтерпретований як інтегральний системний показник симпато-адреналової дисрегуляції, потенційно залучений до модуляції ангіогенних процесів і клінічного перебігу НВГ.

Мультиваріантний аналіз підтвердив незалежну асоціацію  $\beta$ -AR activity із діабетичним фенотипом НВГ. Збільшення  $\beta$ -AR activity на одну умовну одиницю супроводжувалося збільшенням шансів належності до діабетичного фенотипу на 7 % (OR=1,07; 95 % ДІ 1,00–1,15;  $p=0,04$ ). Таке поєднання системного маркера нейровегетативної регуляції з етіологічним чинником узгоджується з нашими попередніми роботами, у яких НВГ розглядається як мультифакторне захворювання, перебіг якого визначається взаємодією локальних ішемічних механізмів і системних модифікаторів ангіогенної відповіді [20, 21]. При цьому відносно нижчі рівні  $\beta$ -AR activity при НВГ/ОВС, можуть відображати переважання локальних гемодинамічних порушень за менш вираженого внеску системної симпато-адреналової активації.

Отримані клінічні результати узгоджуються з експериментальними та клінічними даними щодо ролі  $\beta$ -адренергічної сигналізації в регуляції ангіогенезу, запалення та ендотеліальної реактивності в умовах хронічної ішемії та гіперглікемії [12, 9, 10, 19, 22]. Сукупність цих спостережень підтверджує роль системної нейровегетативної дисрегуляції як одного з ключових механізмів, що модулює ангіогенну відповідь при НВГ.

Водночас клінічну значущість VEGF-залежних механізмів підтверджено результатами систематичного огляду Cochrane, де показано, що анти-VEGF терапія забезпечує лише тимчасову регресію неоваскуляризації райдужки та зниження ВОТ, не запобігаючи прогресуванню захворювання без впливу на базові патогенетичні чинники [23]. Це підкреслює необхідність впливу не лише на кінцеву ланку ангіогенного каскаду, а й на системні регуляторні механізми.

Узагальнення клінічних і статистичних результатів дозволило запропонувати клініко-патогенетичну

модель, згідно з якою  $\beta$ -AR activity може відображати системний компонент нейровегетативної дисрегуляції, асоційований із вираженістю ангіогенного процесу при неоваскулярній глаукомі. Виявлений сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем  $\beta$ -AR activity та ступенем рубеозу райдужки за Weiss ( $r_s = 0,69$ ;  $p < 0,001$ ), а також збільшення шансів наявності клінічно значущого рубеозу райдужки при  $\beta$ -AR activity  $\geq 14$  (OR = 5,02; 95 % ДІ 2,64–9,56;  $p < 0,001$ ) свідчать, що симпато-адреналова дисрегуляція може бути одним із системних чинників, залучених до формування ангіогенного клінічного фенотипу НВГ.

Отримані результати дозволяють розглядати  $\beta$ -адренорецепторну активність як перспективний системний маркер клінічного фенотипування, що доповнює оцінку ступеня рубеозу райдужки та може бути використаний для більш повної характеристики перебігу неоваскулярної глаукоми.

Водночас запропонована концепція потребує подальшої валідації у проспективних дослідженнях із включенням прямих маркерів ангіогенезу, системного запалення та ендотеліальної дисфункції. До обмежень дослідження належать одноцентровий дизайн та відсутність зовнішньої валідації. Крім того, не оцінювався вплив супутньої системної терапії (зокрема  $\beta$ -блокаторів та антигіпертензивних препаратів), що могло впливати на показники  $\beta$ -AR activity. Подальші проспективні багатофакторні дослідження з більшими вибірками необхідні для підтвердження отриманих результатів та визначення клінічної доцільності модуляції  $\beta$ -адренергічної сигналізації у пацієнтів з неоваскулярною глаукомою.

**Заключення.** У пацієнтів із вторинною неоваскулярною глаукомою виявлено достовірне підвищення  $\beta$ -адренорецепторної активності порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Рівень  $\beta$ -AR activity у хворих на НВГ був у 1,7-2,0 рази вищим, що може свідчити про залучення симпато-адреналової дисрегуляції до системних механізмів розвитку захворювання.

Встановлено статистично значущий зв'язок між  $\beta$ -адренорецепторною активністю та клінічними проявами ангіогенної активності при НВГ. Рівень  $\beta$ -AR activity позитивно корелював зі ступенем рубеозу райдужки за Weiss ( $r_s = 0,69$ ;  $p < 0,001$ ), що свідчить про асоціацію між вираженістю симпато-адреналової дисрегуляції та активністю неоваскулярного процесу.

$\beta$ -адренорецепторна активність продемонструвала помірну дискримінаційну здатність щодо виявлення клінічно значущого рубеозу райдужки (Weiss  $\geq 2$ ) (AUC = 0,70). При пороговому значенні  $\beta$ -AR activity  $\geq 14$  шанси наявності клінічно значущого рубеозу райдужки збільшувалися у 5,0 рази (OR=5,02; 95 % ДІ 2,64–9,56;  $p < 0,001$ ), що дозволяє розглядати цей показник як перспективний фенотип-визначальний маркер клінічної активності неоваскулярної глаукоми.

## Подяки

Автори висловлюють щире подяку заступнику директора з наукової роботи ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», доктору медичних наук Олегу Задорожному за наукове консультування, цінні методологічні рекомендації та підтримку на всіх етапах виконання дослідження. Його професійний досвід, критичний аналіз отриманих результатів і наукові поради сприяли вдосконаленню дизайну дослідження, статистичної обробки даних та інтерпретації отриманих результатів.

## Авторський внесок

Внески авторів: автори ОГ, ЛВ, ОБ та МС підтверджують повну відповідальність за наступне: концепцію та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретацію результатів, а також підготовку рукопису. Всі автори прочитали і схвалили остаточну версію рукопису.

## Джерела підтримки

Стаття є продовженням науково-дослідної роботи за темою «Вивчити особливості змін структур переднього відділу ока, його кровообігу і теплообміну при неоваскулярній глаукомі і травмі», (№ держреєстрації 0119U101215), 2019-2021 рр.

## 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 доступність даних

Усі дані, що стосуються дослідження, включені до статті або можна отримати у автора Ольги Гузун за обґрунтованим запитом.

## Скорочення

$\beta$ -AR activity –  $\beta$ -адренорецепторна активність; НВГ – неоваскулярна глаукома; ПДР – проліферативна діабетична ретинопатія; ОВС – оклюзія вен сітківки; ВОТ – внутрішньоочний тиск; ЦД – цукровий діабет; VEGF – судинний ендотеліальний фактор росту (vascular endothelial growth factor); OR – відношення шансів (odds ratio); ДІ – довірчий інтервал; ROC – receiver operating characteristic; AUC – площа під ROC-кривою (area under the curve); rs – коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.

## Література

- Dumbrăveanu L, Cușnir V, Bobescu D. A review of neovascular glaucoma. Etiopathogenesis and treatment. *Rom J Ophthalmol.* 2021;65(4):315–329. doi:10.22336/rjo.2021.66
- Senthil S, Dada T, Das T, Kaushik S, Puthuran GV, Philip R, Rani PK, Rao H, Singla S, Vijaya L. Neovascular glaucoma – A review. *Indian J Ophthalmol.* 2021 Mar;69(3):525-534. doi: 10.4103/ijo.IJO\_1591\_20.
- Urbonavičiūtė D, Buteikienė D, Janulevičienė I. A Review of Neovascular Glaucoma: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Medicina.* 2022; 58(12):1870. <https://doi.org/10.3390/medicina58121870>
- Guzun O, Zadorozhnyy O, Wael C. Current strategy of treatment for neovascular glaucoma secondary to retinal ischemic lesions. *Journal of Ophthalmology (Ukraine).* 2024;(2):32–39. doi:10.31288/oftalmolzh202423239
- Flammer J, Konieczka K, Flammer AJ. The primary vascular dysregulation syndrome: implications for eye diseases. *EPMA J.* 2013 Jun 7;4(1):14. doi: 10.1186/1878-5085-4-14.
- Antonetti DA, Silva PS, Stitt AW. Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy. *Nat Rev Endocrinol.* 2021 Apr;17(4):195-206. doi: 10.1038/s41574-020-00451-4.
- Campochiaro PA. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2015 Nov;49:67-81. doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.06.002.
- Ali DC, Naveed M, Gordon A, Majeed F, Saeed M, Ogbuke MI, et al.  $\beta$ -Adrenergic receptor, an essential target in cardiovascular diseases. *Heart Fail Rev.* 2020 Mar;25(2):343-354. doi: 10.1007/s10741-019-09825-x.
- Casini G, Dal Monte M, Fornaciari I, Filippi L, Bagnoli P. The  $\beta$ -adrenergic system as a possible new target for pharmacologic treatment of neovascular retinal diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2014 Sep;42:103-29. doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.06.001.
- Cammalleri M, Amato R, Dal Monte M, Filippi L, Bagnoli P. The  $\beta_3$  adrenoceptor in proliferative retinopathies: "Cinderella" steps out of its family shadow. *Pharmacol Res.* 2023 Apr;190:106713. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106713.
- Lucchesi M, Di Marsico L, Guidotti L, Lulli M, Filippi L, Marracci S, et al. Hypoxia-Dependent Upregulation of VEGF Relies on  $\beta_3$ -Adrenoceptor Signaling in Human Retinal Endothelial and Müller Cells. *Int J Mol Sci.* 2025 Apr 24;26(9):4043. doi: 10.3390/ijms26094043.
- Vinik AI, Erbas T, Casellini CM. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J Diabetes Investig.* 2013 Jan;4(1):4-18. doi: 10.1111/jdi.12042.
- Rong AJ, Swaminathan SS, Vanner EA, Parrish RK 2nd. Predictors of Neovascular Glaucoma in Central Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2019 Aug;204:62-69. doi: 10.1016/j.ajo.2019.02.038.
- Lendzioszek M, Bryl A, Poppe E, Zorena K, Mrugacz M. Retinal Vein Occlusion-Background Knowledge and Foreground Knowledge Prospects-A Review. *J Clin Med.* 2024 Jul 5;13(13):3950. doi: 10.3390/jcm13133950.
- Velychko LM, Bohdanova OV. Patent UA No. 103483. Method for studying the receptor-modifying effect of pharmacological immunotropic drugs on cellular activation markers. 2015. Bull. No. 2. Ukrainian.
- Khramenko NI, Velychko LN, Bohdanova OV, Konovalova NV, Zhuravok YO. Sensitivity of peripheral blood lymphocytes to adrenaline and acetylcholine in patients with primary and recurrent posterior uveitis. *Oftalmol Zh.* 2022;(4):3–11. Ukrainian.
- Weiss DI, Gold D. Neofibrovascularization of iris and anterior chamber angle: a clinical classification. *Ann Ophthalmol.* 1978 Apr;10(4):488-91.
- Velychko LM, Bogdanova OV, Khramenko NI, Konovalova NV, Drozhzhyna GI, Sereda KV. Expression of adrenergic, acetylcholine and kappa opioid receptors on peripheral blood lymphocytes in patients with herpetic keratitis and those with idiopathic anterior and/or intermediate uveitis. *Journal of Ophthalmology (Ukraine).* 2025 Aug. 28;(4):3-8.

19. Giurdanella G, Longo A, Distefano A, Olivieri M, Cristaldi M, Cosentino A, et al. The Anti-Inflammatory Effect of the  $\beta$ 1-Adrenergic Receptor Antagonist Metoprolol on High Glucose Treated Human Microvascular Retinal Endothelial Cells. *Cells*. 2021 Dec 24;11(1):51. doi: 10.3390/cells11010051.
20. Guzun O, Zadorozhnyy O, Vychuzhanin V, Khramenko N, Velychko L, Korol A, et al. A neural network model for predicting the effectiveness of treatment in patients with neovascular glaucoma associated with diabetes mellitus. *Romanian Journal of Ophthalmology*. 2024;68(3):294–300.
21. Guzun O, Zadorozhnyy O, Nasinnyk I, Korol A. Effectiveness of modified diode transscleral cyclophotocoagulation in patients with secondary painful neovascular glaucoma due to retinal vein occlusion [in Ukrainian]. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*. 2025;3:3–10. Available from: <https://ua.ozhurnal.com/index.php/files/article/view/216>.
22. Dal Monte M, Cammalleri M, Mattei E, Filippi L, Bagnoli P. Protective effects of  $\beta$ 1/2 adrenergic receptor deletion in a model of oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Dec 11;56(1):59-73. doi: 10.1167/iovs.14-15263.
23. Rittiphairoj T, Roberti G, Michelessi M. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Apr 3;4(4):CD007920. doi: 10.1002/14651858.CD007920.pub4.