

Питання клінічної офтальмології

Маркери гіпоксії у внутрішньоочній рідині як фактори оцінки тяжкості діабетичної ретинопатії

Петренко О. В., д-р мед. наук, професор; Литвиненко Т. В., лікар-офтальмолог, аспірант;
Бабенко М. С., асистент; Зяблицев С. В., д-р мед. наук, професор

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

Markers of hypoxia in aqueous humor as factors for assessing the severity of diabetic retinopathy

Petrenko O.V., Lytvynenko T.V., Babenko M.S., Ziablitsev S.V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv (Ukraine)

Резюме

Мета. Оцінити діагностичну цінність вмісту лактату у внутрішньоочній рідині у співставленні з іншим маркером гіпоксії — гіпоксія-індуцибельним фактором-1 α (HIF-1 α), для визначення тяжкості діабетичної ретинопатії.

Матеріал та методи. Обстежено 110 пацієнтів (110 очей) із цукровим діабетом 2-го типу, розподілених на п'ять груп відповідно до тяжкості ДР за міжнародною класифікацією (2003): від відсутності ретинопатії (ДР0) до проліферативної стадії (ПДР). Контрольну гру-

пу склали 25 пацієнтів без цукрового діабету. У внутрішньоочній рідині (ВОР), отриманій під час факоемультсифікації катаракти, визначали вміст лактату (мг/мл), а рівні HIF-1 α (пг/мл) були визначені у нашому попередньому дослідженні цієї самої когорти пацієнтів.

Результати. Рівні лактату у ВОР статистично значущо зростали паралельно з тяжкістю захворювання ($p < 0,001$). Медіана лактату підвищилася від 0,32 мг/мл у контролі до 6,49 мг/мл при ПДР. Точність діагностики конкретних п'яти стадій була помірною (~60% для обох маркерів). Проте високі концентрації лактату ($> 8,56$ мг/мл) виявилися високоспецифічним інструментом (98,9%) для підтвердження проліферативної стадії. Для оцінки ризику прогресування було застосовано поділ на дві групи (легка/помірна проти тяжкої ДР) на основі HIF-1 α : поріг > 377 пг/мл забезпечив загальну точність прогнозу 71,9% при специфічності 95,2%.

Висновок. Вміст лактату та HIF-1 α у ВОР відображає градієнт гіпоксичного навантаження при ДР. Визначення лактату є ефективним для підтвердження тяжких станів («rule-in» маркер), тоді як HIF-1 α доцільніше використовувати для стратифікації пацієнтів у групи ризику задля планування інтенсивності нагляду/лікування.

Ключові слова: діабетична ретинопатія; цукровий діабет 2-го типу; сітківка; лактат; гіпоксія-індуцибельний фактор-1 α ; біомаркери; внутрішньоочна рідина; прогресування захворювання.

DOI: <https://doi.org/10.31288/Ukr.j.ophthalmol.20262513>

UDC: 617.7-007.681:616.379-008.64:576.385.5

Corresponding Author: Lytvynenko T.V., Ophthalmologist, Post-Graduate Student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine. Email: lytvynenko1968@ukr.net

Received 2025-11-26

Accepted 2026-02-23

Cite this article as: Petrenko OV, Lytvynenko TV, Babenko MS, Ziablitsev SV. Markers of hypoxia in aqueous humor as factors for assessing the severity of diabetic retinopathy. Ukr J Ophthalmol. 2026; 2:5-14.



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

Abstract

Purpose. To establish the diagnostic value of lactate versus hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α concentration in the aqueous humor (AH) for determining the severity of diabetic retinopathy DR.

Material and Methods. Totally, 110 type 2 diabetics with DR (110 eyes) were involved in the study and divided into five groups from no apparent retinopathy (DR0) to proliferative DR (PDR) based on the 2003 international classification. The control group included 25 non-diabetics. Lactate concentrations (mg/mL) were determined in AH samples obtained during cataract surgery, and HIF-1 α concentrations (pg/mL) were determined in this cohort of patients in our previous study.

Results. AH lactate level increased with disease progression ($p < 0.001$), with a median level ranging from 0.32 mg/mL in controls to 6.49 mg/mL in group 5 (PDR). A total accuracy was moderate (~60%) for both markers for the discrimi-

nation between all grades of the disease, but a high AH lactate concentration (>8.56 mg/mL) was found to be highly specific (98.9%) for confirming PDR. To assess the risk of DR progression, a total study sample was divided into two categories (mild-to-moderate DR vs severe DR) on the basis of AH HIF-1 α concentration, and a threshold of >377 pg/mL provided for a total prediction accuracy of 71.9% and specificity 95.2%.

Conclusion. AH lactate and HIF-1 α concentrations reflect a gradient of hypoxic load in DR. Determining AH lactate concentrations (a rule-in marker) is effective for severe conditions, whereas determining AH HIF-1 α concentrations should be used for stratifying patients into risk groups to guide planning the intensity of supervision and treatment.

Keywords: diabetic retinopathy, type 2 diabetes mellitus, retina, lactate, hypoxia-inducible factor 1 α , biomarkers, aqueous humor, disease progression.

Вступ

Діабетична ретинопатія (ДР) залишається однією з провідних причин втрати зору у світі та суттєво впливає на населення працездатного віку. За оцінками Глобального тягача хвороб, ДР входить до переліку ключових причин сліпоти серед осіб віком старше 50 років [1]. Попри досягнення офтальмології, загальний тягар захворюваності та інвалідизації залишається високим і демонструє стійку динаміку до зростання за останні десятиліття [1]. При цукровому діабеті (ЦД) 2-го типу захворюваність на ДР при 5-річній тривалості становить 20%, а при 15-річній еволюції досягає 80% [2].

На тлі швидкого зростання поширеності ЦД, що, за даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), становила приблизно 537 млн осіб у 2021 році з прогнозом до 783 млн до 2045 року, очікується подальше збільшення контингенту пацієнтів із ДР [3]. Прогностичні огляди підкреслюють, що до 2030 року саме технологічний прогрес (автономний скринінг, оптична когерентна томографія з функцією ангиографії (ОКТА), нові біомаркери) й персоналізація ведення пацієнтів визначатимуть ефективність запобігання втраті зору внаслідок ДР [4].

Клінічна оцінка тяжкості ДР базується на Міжнародній шкалі тяжкості (ICDR, 2003), яка розрізняє безретинопатичну стадію, легку/помірну/тяжку непроліферативну ДР (НПДР) та проліферативну ДР (ПДР), при чому діабетичний макулярний набряк (ДМН) оцінюється окремо [5]. Утім, структурні зміни очного дна, що спостерігаються при виконанні дилатаційної офтальмоскопії, недостатньо відображають ішемічний компонент ДР, який проявляється ще до появи грубих мікросудинних змін [6]. Так, дані ОКТА показують, що порушення перфузії глибокого капілярного сплетення сітківки асоціюється з ризиком ускладнень ДР на стадії помірної НПДР і більш тяжких [7], а зниження щільності макулярних судин корелює з функціональними втратами зору [8]. Таким чином, зростає потреба

в визначенні біохімічних маркерів, здатних відображати ступінь гіпоксії тканин сітківки, зокрема при ДР.

Ключовою ланкою відповіді на гіпоксію в тканинах ока є гіпоксія індукцйбельний фактор 1 α (HIF 1 α) – фактор транскрипції, що активує експресію проангіогенних генів та генів-регуляторів метаболізму (зокрема васкулоендотеліального фактору росту – VEGF) й зміщує метаболізм глюкози у бік анаеробного гліколізу для зменшення споживання клітинами кисню [9, 10]. При ДР це виявляється підвищенням проникності судин, утворенням мікроаневризм, прогресуючою капілярною гіпоперфузією та неоангіогенезом. Крім того, важлива роль належить ендотеліальній дисфункції та запаленню, які підсилюють гіпоксичний дистрес [11]. Сукупність цих механізмів обґрунтовувала використання біомаркерів гіпоксії у тканинах ока для стратифікації тяжкості ДР і прогнозування її ускладнень.

Поряд із HIF 1 α увагу привертає лактат – доступний до кількісного визначення метаболіт, що відображає інтенсивність гліколізу та тканинно-клітинний оксигеновний стан [12]. Сучасні огляди розглядають лактат не лише як маркер гіпоксії, а й у якості сигнальної молекули з широкою регуляторною активністю [12]. Метаболомні дослідження внутрішньочочної рідини (ВОР) у пацієнтів із ДР показали зсув енергетичного профілю із зростанням у ній вмісту проміжних продуктів гліколізу, включаючи L лактат [13, 14]. Водночас, високі (вищі за сироваткові) концентрації лактату у ВОР підтверджують місцеве походження цього метаболіту і, як наслідок, доцільність його вимірювання як маркера гіпоксії власне тканин ока [15]. Таким чином, ці дані створювали передумови для оцінювання двох взаємодоповнювальних маркерів гіпоксії – HIF 1 α (як регулятора) і лактату (як метаболічного «відбитку») – безпосередньо у ВОР.

Незважаючи на те, що найбільш клінічно валідованими біомаркерами при ДР залишаються кінцеві ангіогенні ефектори – VEGF та його природний антагоніст

PEDF (фактор пігментного епітелію) [16-18], маркери початкових етапів гіпоксії (HIF-1 α) та супутніх метаболічних змін (лактат) можуть відображати більш ранні ланки патогенезу. Саме ці показники потенційно здатні завчасно сигналізувати про перехід до тяжких фенотипів захворювання, що має критичне значення для скринінгу. У попередніх дослідженнях нами вже було встановлено діагностичну значущість HIF-1 α [19], проте пошук більш доступних метаболічних індикаторів гіпоксії, таких як лактат, та їхнє безпосереднє зіставлення з HIF-1 α залишається невирішеним та актуальним завданням.

Мета. Оцінити діагностичну цінність вмісту лактату у внутрішньоочній рідині у співставленні з іншим маркером гіпоксії — гіпоксія-індуцибельним фактором-1 α (HIF-1 α) для визначення тяжкості діабетичної ретинопатії.

Матеріали та методи

Усі дослідження виконано 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, включаючи версію 2000 р.) та відповідали чинному законодавству України. На проведення дослідження було отримано дозвіл комісії з біоетики та академічної доброчесності Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. За дизайном дослідження було поперечним (крос-секційним), когортним, проспективним та рандомізованим. Усі пацієнти, залучені до дослідження, надали інформовану згоду на участь.

До дослідження було залучено 110 пацієнтів із ЦД 2-го типу та ДР, яких оперували з приводу вікової катаракти (110 очей) [19]. Пацієнтів згідно з класифікацією за Міжнародною шкалою тяжкості ДР [Ошибка: источник перекрестной ссылки не найден] було розподілено на групи: 1-ша — без ретинопатії (ДР0; 15 очей), 2-га — з початковою непроліферативною ДР (НПДР1; 40 очей), 3-тя — з помірною НПДР (НПДР2; 25 очей), 4-та — з тяжкою НПДР (НПДР3, 12 очей) і 5-та — з проліферативною ДР (ПДР; 18 очей).

Пацієнти були у віці від 50 до 76 років (62,5; 51,3–69); чоловіків було 92 (83,6%), жінок — 18 (16,4%), що за стадіями ДР не відрізнялися ($p=0,970$). ДМН був наявним у 12 пацієнтів (10,9%), серед яких 10 (83,3%) були з 4-ї і 5-ї груп. До контрольної групи залучено 25 осіб відповідного віку та статі, які не мали ЦД та ДР і проходили оперативне лікування з приводу вікової катаракти.

Усім пацієнтам були виконані візометрія на проекторі тестових знаків преміум «C.S.O. srl.» (Флоренція, Італія) з використанням набору пробних об'єктивів «Optiek XL» (Херенвен, Нідерланди) та фороптери «Takagi VT-5» (Takagi Seiko Co. Ltd., Тояма, Японія); рефрактометрія на авторефератометрі «TOPCON KR

7000P» (TOPCON Corporation, Токіо, Японія); тонометрія на автоматичному безконтактному тонометрі «Huvitz HNT-7000» і кератопахіметрія на приладі «HNT-1P» (Кьонгі-до, Південна Корея); біомікроскопія на щілинній лампі «CSO Slitlamp SL-9900» з відеосистемою «Led 5x» (Флоренція, Італія) та біноклярному офтальмоскопі «Heine Omega 600 Traveler Set» (Гільхінг, Німеччина); гоніоскопія з використанням контактної тридзеркальної лінзи «Optiek XL» (Херенвен, Нідерланди); офтальмоскопія за допомогою лінз «Volk Digital wide field» (Ментор, США) та контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана; оптична когерентна томографія на приладі оптико-когерентний томограф з фундус-камерою та ангиографією «НОСТ-1F» («Huvitz Co. Ltd.», Аньян-сі, Південна Корея).

ВОР отримували під час операції факоемульсифікації катаракти через парацентез передньої камери у кількості 0,1 мл. Рівні HIF-1 α (пг/мл) були визначені у нашому попередньому дослідженні цієї самої когорти пацієнтів [19] методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням тест-систем Invitrogen Thermo Fisher Sci. (США). Ензиматичним методом у ВОР визначали вміст лактату (мг/мл) [20].

Для статистичного аналізу отриманих результатів використано пакет EZR v.1.54 (графічний інтерфейс до R statistical software v.4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Австрія) [21]. Оскільки закон розподілу даних відрізнявся від нормального розраховували медіани (Me) та міжквартильні інтервали (Q1-Q3). Групові порівняння проведені за критерієм Крускала-Уолліса, попарні — за критерієм Данна, рівень статистичної значущості прийнятий рівним 0,05 [22].

Діагностичні межі вмісту лактату та HIF-1 α визначали методами багатокласової класифікації з оцінкою ROC-кривих [23].

Результати

Обстежені групи були порівнянними за віком ($p=0,108$). Медіана віку в контролі становила 56 років, у групах пацієнтів варіювала від 55 до 67 років (табл. 1). Натомість тривалість цукрового діабету очікувано зростала разом із тяжкістю ретинопатії: від п'яти років у групі без ДР до 16,5 року при тяжкій НПДР ($p<0,001$).

Рівень лактату у ВОР послідовно зростав паралельно з прогресуванням захворювання ($p<0,001$). Медіанні значення підвищувалися від 0,32 мг/мл у контролі до 0,64 мг/мл у пацієнтів без ДР, сягаючи максимуму 6,49 мг/мл при проліферативній стадії. Статистичний аналіз підтвердив значущість відмінностей між контролем та всіма клінічними групами, а також між більшістю суміжних стадій.

Як було встановлено нами раніше [19], ще більш виражену градацію виявлено для HIF 1 α (пг/мл): від 43,65 (26,8–57) у контролі та 65,3 (53,3–83,3) у ДР0 до 165,40 (111–229,5) (НПДР1), 285,50 (203,9–327) (НПДР2), 405,10 (316–443,1) (НПДР3) і 461,20 (399,5–517) (ПДР), $p<0,001$.

Таблиця 1. Вік, тривалість діабету та вміст лактату у внутрішньоочній рідині в групах порівняння (Me; QI–QIII)

Показники	Група пацієнтів						p
	Контроль	1-ша (без ДР)	2-га (НПДР1)	3-тя (НПДР2)	4-та (НПДР3)	5-та (ПДР)	
Вік, років	56 (52,1–65)	55 (51,3–64,8)	59,5 (46,5–69,5)	66 (51,5–73)	67 (58–74,5)	65,5 (61–69)	0,108
Тривалість ЦД, років	–	5 ^{cde} (3,3–7,5)	10 ^e (5–14,5)	14 ^a (10–18,5)	16,5 ^a (10–21)	15,5 ^{ab} (15–25)	<0,001
Лактат, мг/мл	0,32 ^{abcde} (0,25–0,4)	0,64 ^{abcde} (0,58–0,76)	1,61 ^{0acde} (1,19–2,37)	3,4 ^{0abe} (2,61–4,60)	5,75 ^{0ab} (5,3–7,3)	6,49 ^{0abc} (5,81–7,2)	<0,001

Примітки. ДР - діабетична ретинопатія; НПДР – непроліферативна ДР; ПДР – проліферативна ДР; ЦД – цукровий діабет. Для порівняння використано критерій Крускала — Уолліса, постеріорні порівняння проведені за критерієм Данна: ⁰ – відмінність від контрольної групи статистично значуща, $p < 0,05$; ^a – відмінність від пацієнтів 1-ї групи статистично значуща, $p < 0,05$; ^b – відмінність від пацієнтів 2-ї групи статистично значуща, $p < 0,05$; ^c – відмінність від пацієнтів 3-ї групи статистично значуща, $p < 0,05$; ^d – відмінність від пацієнтів 4-ї групи статистично значуща, $p < 0,05$; ^e – відмінність від пацієнтів 5-ї групи статистично значуща, $p < 0,05$.

Враховуючи встановлений зв'язок вмісту лактату у ВОР з прогресією ДР, був проведений вибір оптимальних порогів методом багатокласової класифікації One-vs-All з побудовою ROC-кривих окремо для кожної стадії ДР [22, 23] (рис. 1).

Криві відображають помітне, але неповне розмежування класів: найбільш чітко виділяються крайні фенотипи (ДР0 та ПДР), тоді як між суміжними непроліферативними стадіями спостерігається часткове перекриття значень, що простежувалось і для HIF-1 α у минулій роботі [19].

Подальша інтерпретація ґрунтувалася на визначенні межових інтервалів для кожного класу (рис. 2; табл. 2).

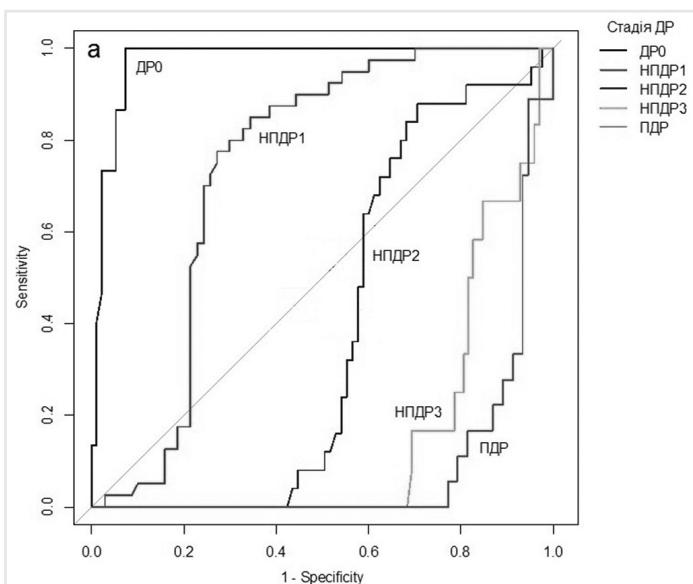


Рис. 1. ROC-криві операційних характеристик моделей багатокласової класифікації за вмістом лактату у внутрішньоочній рідині за стадіями діабетичної ретинопатії для кожного класу.

Примітка. ДР - діабетична ретинопатія; НПДР – непроліферативна ДР; ПДР – проліферативна ДР.

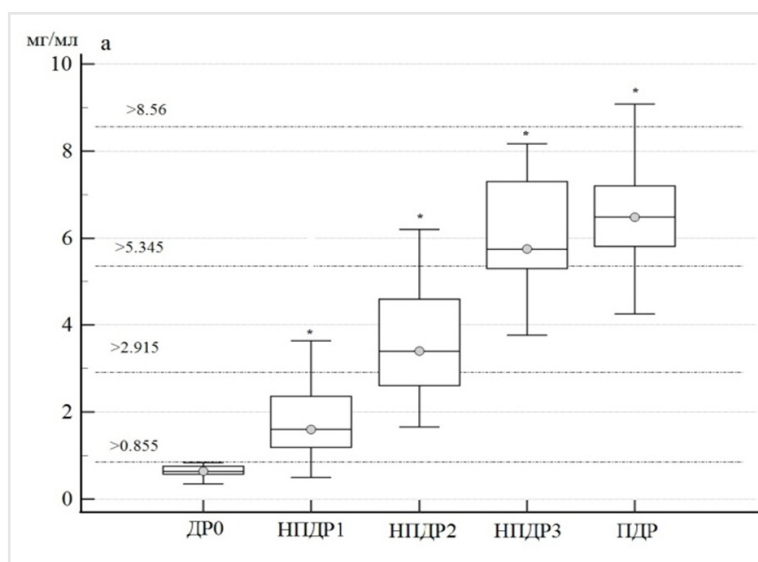
Для лактату встановлено такі діапазони (мг/мл): <0,86 для ДР0; 0,86–2,92 для НПДР1; 2,93–5,35 для НПДР2; 5,36–8,56 для НПДР3; >8,56 для ПДР. Відповідні показники чутливості/специфічності (у процентах) відображали неоднакову точність розпізнавання окремих стадій ДР: для ДР0 чутливість 100 і специфічність 92,6, для НПДР1 — 67,5/61,4, для НПДР2 — 52,0/87,1, для НПДР3 — 75,0/83,7, для ПДР — 11,1/98,9; сумарна точність у багатокласовій постановці — 60% (52–69%). Для HIF 1 α , згідно з нашими попередніми даними [19], межі (пг/мл) склали: <113,8 (ДР0), 113,8–247,8 (НПДР1), 247,9–408,4 (НПДР2), 408,5–509,3 (НПДР3), >509,3 (ПДР), а чутливість/специфічність — 100/52,6; 57,5/60,0; 60,0/58,8; 50,0/60,2; 33,3/64,1 відповідно; сумарна точність — 59% (49–68%).

Враховуючи те, що спроба розділити пацієнтів одразу на п'ять вузьких груп дає лише помірну точність через природну неперервність патологічного процесу, ми вирішили застосувати клінічно більш доцільний підхід — бінарну стратифікацію з виділенням груп легкої і помірної ДР (НПДР1+НПДР2) та важкої ДР (НПДР3+ПДР). Для цієї моделі в якості ключового біомаркера ми обрали HIF-1 α . Цей вибір зумовлений тим, що HIF-1 α є первинним регуляторним фактором відповіді на гіпоксію, який ініціює патологічні зміни ще до розвитку масивних метаболічних наслідків, які відображає лактат [9]. Відповідно, стратифікація за HIF-1 α є більш патогенетично обґрунтованою для прогнозування переходу в тяжку форму ДР (рис. 3).

Отримано чотири робочі порогові (пг/мл): <94,60 — контроль, 94,70–113,85 — ДР0, 113,85–377,05 — легка/помірна ДР, >377,05 — важка ДР. У цьому форматі чутливість/

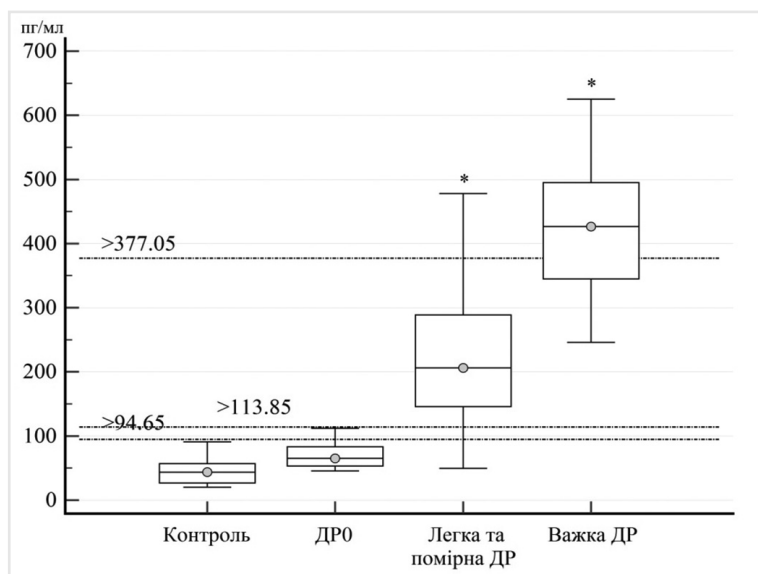
Таблиця 2. Аналітичні характеристики прогнозу в залежності від вмісту лактату у внутрішньоочній рідині

Показник	Стадії ДР				
	ДР0	НПДР1	НПДР2	НПДР3	ПДР
Пороговий вміст лактату, мг/мл	<0,86	0,86–2,92	2,93–5,35	5,36–8,56	>8,56
Чутливість, %	100	67,5	52,0	75,0	11,1
Специфічність, %	92,6	61,4	87,1	83,7	98,9
Точність 60% (52%–69%)					

**Рис. 2.** Межові рівні вмісту лактату у внутрішньоочній рідині.

Примітка. ДР – діабетична ретинопатія; НПДР – неproліферативна ДР; ПДР – проліферативна ДР.

* — відмінність від групи ДР0 статистично значуща, $p < 0,05$; на графіку вказані межові значення лактату (мг/мл) для прогнозу стадії ДР.

**Рис. 3.** Межові рівні вмісту HIF-1α у внутрішньоочній рідині;

Примітка. ДР – діабетична ретинопатія; НПДР – неproліферативна ДР; ПДР – проліферативна ДР.

* — відмінність від групи ДР0 статистично значуща, $p < 0,05$; на графіку вказані межові значення HIF-1α (пг/мл) для прогнозу легкої та помірною ДР (НПДР1+НПДР2) і важкої ДР (НПДР3+ПДР)

специфічність для легкої/помірною ДР становила 73,8%/87,1%, для важкої — 70,0%/95,2%; інтегральна точність — 71,9% (ДІ 63,5–79,2%) (табл. 3). Отже, укрупнення класів суттєво підвищувало придатність HIF-1α для практичного стратифікування пацієнтів за ризиком прогресування ДР.

Таким чином, отримані дані свідчать про співставну прогностичну цінність обох маркерів: і лактат, і HIF-1α демонстрували синхронне зростання зі збільшенням тяжкості ДР та мали близькі метрики точності.

З огляду на високу статистичну подібність результатів, дублювання бінарної стратифікації для обох показників було визнано недоцільним. Фінальна модель прогнозування ризику (легка/помірною vs тяжка ДР) була побудована на основі HIF-1α як первинної патогенетичної ланки. Водночас лактат, визначення якого є методологічно простішим та доступнішим, продемонстрував свою ключову перевагу у високій специфічності при верифікації термінальних стадій (ПДР).

Таблиця 3. Аналітичні характеристики прогнозу в залежності від вмісту HIF-1 α у внутрішньоочній рідині

Показник	Стадії діабетичної ретинопатії (ДР)			
	Контроль	ДР0	Легка та помірна ДР	Важка ДР
Пороговий вміст HIF-1 α , пг/мл	<94,6	94,7–113,9	114–377	>377
Чутливість, %	100	20,0	73,8	70,0
Специфічність, %	82,7	97,5	87,1	95,2
Точність 71,9% (63,5%–79,2%)				

Обговорення

У дослідженні ми оцінювали діагностичну цінність лактату у внутрішньоочній рідині, порівнюючи його з визначеним раніше показником – HIF-1 α [19]. Результати показали, що рівень лактату, подібно до HIF-1 α , послідовно зростає зі збільшенням тяжкості ДР: від стадії відсутності ретинопатії/ДР0 до ПДР, причому міжгрупові відмінності залишались статистично значущими. При спробі розрізнити всі п'ять клінічних стадій точність маркерів виявилася помірною (~59–60%): найкраще діагностувалися крайні фенотипи ДР, тоді як між сусідніми стадіями непроліферативної ДР спостерігалось часткове перекриття показників. Водночас перехід до поділу пацієнтів на дві групи ризику (легка/помірна проти тяжкої ДР) дозволив суттєво підвищити точність прогнозування (до 71,9% за HIF-1 α), що відповідає клінічним потребам у виділенні пацієнтів, які потребують більш інтенсивного нагляду (табл. 1-3; рис. 1-3).

Отримані нами результати відповідали сучасному уявленню про вісь гіпоксія/HIF 1 α /ангіогенез і метаболічну перебудову у сітківці: HIF 1 α активує VEGF залежні шляхи, перелаштовує енергетичний метаболізм у бік анаеробного гліколізу, посилює судинну проникність і сприяє неоангіогенезу, що характеризує ключові риси прогресії ДР [9, 10, 24-26].

Наші дані узгоджувалися з отриманими в роботах, де відмічена роль HIF 1 α VEGF/VEGFR2 сигналіну в неоангіогенезі за умов гіперглікемії та ішемії сітківки [25, 26], а також із клінічними спостереженнями, що вказують на вищі рівні гіпоксія-асоційованих та проангіогенних факторів у тканинах ока при їхньому ішемічному пошкодженні [27-29].

На рівні мікроциркуляції ОКТА дослідження демонструють порушення перфузії глибокого капілярного сплетення сітківки, які асоціюються з ризиком ускладнень ДР уже на стадії помірної НПДР і більш тяжких за ICDR [7, 8, 30, 31]. У свою чергу, наші результати доповнили ці дані, пропонуючи біохімічні пороги вмісту лактату/HIF 1 α у внутрішньоочній рідині як індикатори гіпоксичного стресу при застосуванні в клініці.

Зростання лактату у ВОР за стадіями ДР є патофізіологічно обґрунтованим: HIF 1 α індукує анаеробний гліколітичний зсув і зниження кисневозалежного метаболізму в клітинах, що проявляється накопиченням

метаболітів гліколізу, включно з L лактатом [9, 10, 32, 33]. Метаболомні роботи у пацієнтів із діабетичною патологією заднього відділу ока та/або ДМН підтверджують зсув енергетичного профілю та зростання низьки гліколітичних інтермедіатів у ВОР [13, 15, 34, 35], а технічна простота ензиматичного визначення лактату робить його привабливим кандидатом на роль маркера для рутинних досліджень [20].

Суттєвим практичним аспектом є характер класифікаційних похибок у багатокласовому аналізі. Для крайніх фенотипів відзначено високу специфічність (зокрема, для ПДР за рівням лактату > 8,56 мг/мл – 98,9%), однак при цьому чутливість для цього ж класу залишалася низькою (~11,1%). У проміжних стадіях спостерігалось більш збалансоване зниження обох показників (табл. 2). Такий розподіл був закономірним, адже очні біомаркери відображають поступовий перебіг патологічних змін, тоді як шкала ICDR передбачає умовний поділ цього безперервного процесу на окремі категорії. Перехід до укрупненого бінарного підходу (легка/помірна проти важкої ДР) забезпечив кращий баланс між чутливістю та специфічністю для обох порогів HIF-1 α , що підвищило практичну цінність методу для скринінгової стратифікації ризику прогресії ДР.

Клінічне значення HIF-1 α як раннього індикатора гіпоксичного стресу підтверджене численними *in vivo* та *ex vivo* дослідженнями, які показали, що активація осі HIF-1 α /VEGF регулює судинну проникність і стимулює неоангіогенез, тоді як її блокування зменшує патологічне судинне розростання та набряк сітківки – механізми, що лежать в основі ефективності сучасної анти-VEGF-терапії при ДР та ДМН [9, 10, 36]. З огляду на це, результати нашого дослідження набувають практичного значення, вказуючи на можливість використання HIF-1 α як молекулярного орієнтира для персоналізованого підходу до ведення пацієнтів із ДР. Сучасні клінічні огляди та реальні дані підтверджують ключову роль анти-VEGF-препаратів у терапії ДМН та ПДР і наголошують на перевагах ранніх втручань при тяжких формах НПДР [17, 37-39].

У цьому контексті отримані нами порогові рівні HIF-1 α для інтегрованих груп тяжкості (легка/помірна – 114–377 пг/мл; важка – >377 пг/мл) мали значний клінічний потенціал для менеджменту пацієнтів із ДР. Із практичної точки зору ці показники можуть бути

використані для оперативної стратифікації ризику: визначення пацієнтів, які потребують підвищеної частоти офтальмологічних спостережень, раннього направлення до вузьких спеціалістів, а також своєчасної ескалації терапії – зокрема, призначення анти-VEGF-препаратів або лазерного лікування при підтвердженні ішемічних змін за даними ОКТА. Такий підхід дозволяє персоналізувати ведення хворих, фокусуючись на групах із підвищеним ризиком швидкого прогресування, і може бути інтегрований у клінічні алгоритми раннього втручання для запобігання розвитку проліферативних форм ДР [17, 37].

Водночас, така стратифікаційна стратегія має розглядатися у поєднанні з системними предикторами прогресування ДР. Доведено, що тривалість ЦД, середній рівень HbA1c, його варіабельність у часі та навіть швидкість зниження глікемії суттєво впливають на ризик ретинопатії та її ускладнень [40-44]. Тому інтеграція очних біомаркерів гіпоксії (HIF-1 α , лактат) із системними показниками метаболічного контролю створює основу для комплексного прогнозування ризику прогресування ДР, що поєднує локальні патогенетичні механізми з системними метаболічними детермінантами захворювання.

Отримані результати щодо лактату підтвердили його перспективність як додаткового маркера тяжкості ДР. Висока специфічність максимальних значень цього показника, що була зафіксована при ПДР, свідчила про його потенційну корисність як «rule-in» маркера, тобто показника, який може допомогти підтвердити наявність тяжкої форми захворювання у пацієнтів із підозрою на швидке прогресування або у випадках, коли неможливо провести повноцінний огляд очного дна. У цьому контексті лактат можна розглядати як локальний метаболічний відбиток гіпоксії, що доповнює HIF-1 α , який більш придатний для бінарної стратифікації ризику у клінічній практиці.

Наші спостереження узгоджуються з результатами сучасних досліджень, у яких показано підвищення рівня лактату в слізній рідині пацієнтів із ПДР [45], а також у роботах, що застосовують метаболомний аналіз ВОР і склоподібного тіла [13, 15, 34, 35, 46]. Ці праці демонструють послідовне збільшення концентрацій гліколітичних метаболітів, зокрема лактату, у міру зростання тяжкості ДР, що підтверджує роль лактату як надійного індикатора локального гіпоксичного та метаболічного стресу.

Таким чином, HIF-1 α і лактат відображають два взаємопов'язані рівні патогенезу ДР: перший — як транскрипційний регулятор гіпоксичної відповіді, другий — як метаболічний маркер інтенсивності гліколізу. Їхнє комбіноване використання може підвищити точність стратифікації пацієнтів за ризиком прогресування ДР та забезпечити нові можливості для персоналізованого моніторингу і ранніх втручань.

Сильні сторони і обмеження. Перевагою є паралельна оцінка двох маркерів гіпоксії у ВОР з побудовою класпецифічних порогів і перевіркою практичної бінарності, що підвищує клінічну придатність підходу. Обмеження включають одноцентровість, крос-секційний дизайн, формування контролю з пацієнтів із катарактою (що, хоч і є загальноприйнятою практикою, усе ж може впливати на склад ВОР [47]), можливі переаналітичні впливи на вимірювання (час до заморожування, умови зберігання, варіабельність між наборами/серіями реактивів) та вплив конфаундерів (супутня гіпертензія, нефропатія, тривалість ЦД, глікемічні метрики), а також невеликі підгрупи крайніх стадій, які могли зумовити ширші довірчі інтервали для метрик, що, відповідно, потребує зовнішньої валідації порогів у незалежних когортах та в різних лабораторіях.

Заключення. Встановлено, що вміст лактату у внутрішньоочній рідині у хворих на цукровий діабет 2 типу, подібно до описаного нами раніше маркера HIF-1 α , послідовно зростає зі збільшенням тяжкості діабетичної ретинопатії ($p < 0,001$). Це підтверджує тісний зв'язок між накопиченням метаболітів гліколізу та клінічним прогресуванням захворювання. Визначено діагностичні порогові вмісту лактату (мг/мл) для диференціації стадій захворювання: $< 0,86$ (відсутність ретинопатії), $0,86-2,92$ (легка НПДР), $2,93-5,35$ (помірна НПДР), $5,36-8,56$ (тяжка НПДР) та $> 8,56$ (ПДР). Ці значення корелювали з відповідними порогоми HIF-1 α , визначеними для цієї когорти пацієнтів. Точність діагностики при спробі розрізнити всі п'ять стадій виявилася помірною для обох маркерів (~60%). Найбільш надійно ідентифікувалися крайні клінічні стани (відсутність ретинопатії/ДР0 та ПДР), тоді як між суміжними стадіями непроліферативної ДР спостерігалася часткове перекриття показників. Для практичного прогнозування найбільш ефективним є поділ пацієнтів на дві групи ризику: з легким/помірним та тяжким перебігом ДР. Використання порогових значень HIF-1 α (114-377 пг/мл для легкої/помірної та > 377 пг/мл для тяжкої ДР) дозволило підвищити точність прогнозу до 71,9%, що є достатнім для вибору клінічної тактики. Визначення вмісту даних біомаркерів у ВОР має різне клінічне застосування: високий рівень лактату ($> 8,56$ мг/мл) є специфічним тестом (98,9%) для підтвердження ПДР, тоді як визначення HIF-1 α доцільніше використовувати для раннього скринінгу та розподілу пацієнтів за групами ризику і для планування інтенсивності нагляду/лікування. Запропоновані порогові та підходи потребують зовнішньої валідації у мультицентрових та поздовжніх дослідженнях із урахуванням преаналітичних чинників і потенційних конфаундерів; інтеграція HIF 1 α /лактату з показниками системного метаболічного контролю та ОКТА метриками ішемії сітківки може підвищити прогностичну точність і клінічну корисність моделей прогнозування перебігу ДР.

Авторський внесок

Усі автори проаналізували результати та погодили кінцевий варіант рукопису.

Фінансування

Автори заявляють, що під час підготовки цього рукопису не отримували жодних коштів, грантів чи іншої підтримки.

Конфлікти 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.

Відмова від відповідальності

Погляди, висловлені в поданій статті, є власними, а не офіційною позицією установи або спонсора.

Заява про доступність даних

Всі дані, отримані або проаналізовані під час цього дослідження, включені в цю опубліковану статтю.

Скорочення

ДР – діабетична ретинопатія; ВОР – внутрішньоочна рідина; НПДР – непроліферативна ДР; ПДР – проліферативна ДР; ЦД – цукровий діабет; ДМН – діабетичний макулярний набряк; ОКТА – оптична когерентна томографія з функцією ангиографії; HIF-1 α – гіпоксія-індуцибельний фактор-1 α ; VEGF – васкуло-ендотеліальний фактор росту; PEDF – фактор пігментного епітелію.

Література

- GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021 Feb;9(2):e144-e160. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7. Epub 2020 Dec 1. Erratum in: *Lancet Glob Health*. 2021 Apr;9(4):e408. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00050-4.
- Moreno A, Lozano M, Salinas P. Diabetic retinopathy. *Nutr Hosp*. 2013 Mar;28 Suppl 2:53-6. doi: 10.3305/nh.2013.28.sup2.6714.
- Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
- Tan TE, Wong TY. Diabetic retinopathy: Looking forward to 2030. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 9;13:1077669. doi: 10.3389/fendo.2022.1077669.
- 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.
- Cao GL, Chen KJ. Evaluation of Social Platform-Based Continuity of Care in Improving Cognitive and Prognostic Effects of Young Patients with Diabetic Retinopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023 Jun 27;16:1931-1939. doi: 10.2147/DMSO.S413915.
- Ong JX, Konopek N, Fukuyama H, Fawzi AA. Deep Capillary Nonperfusion on OCT Angiography Predicts Complications in Eyes with Referable Nonproliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmol Retina*. 2023 Jan;7(1):14-23. doi: 10.1016/j.oret.2022.06.018. Epub 2022 Jul 5.
- AttaAllah HR, Mohamed AAM, Ali MA. Macular vessels density in diabetic retinopathy: quantitative assessment using optical coherence tomography angiography. *Int Ophthalmol*. 2019 Aug;39(8):1845-1859. doi: 10.1007/s10792-018-1013-0.
- Shinojima A, Lee D, Tsubota K, Negishi K, Kurihara T. Retinal Diseases Regulated by Hypoxia-Basic and Clinical Perspectives: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2021 Nov 24;10(23):5496. doi: 10.3390/jcm10235496.
- Lee D, Tomita Y, Miwa Y, Kunimi H, Nakai A, Shoda C et al. Recent Insights into Roles of Hypoxia-Inducible Factors in Retinal Diseases. *Int J Mol Sci*. 2024 Sep 21;25(18):10140. doi: 10.3390/ijms251810140.
- 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.
- Brooks GA, Arevalo JA, Osmond AD, Leija RG, Curl CC, Tovar AP. Lactate in contemporary biology: a phoenix risen. *J Physiol*. 2022 Mar;600(5):1229-1251. doi: 10.1113/JP280955.
- Chu KO, Chan TI, Chan KP, Yip YW, Bakthavatsalam M, Wang CC et al. Untargeted metabolomic analysis of aqueous humor in diabetic macular edema. *Mol Vis*. 2022 Aug 19;28:230-244.
- Du X, Yang L, Kong L, Sun Y, Shen K, Cai Y et al. Metabolomics of various samples advancing biomarker discovery and pathogenesis elucidation for diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 27;13:1037164. doi: 10.3389/fendo.2022.1037164.
- Dolar-Szczasny J, Drab A, Rejdak R. Biochemical Changes in Anterior Chamber of the Eye in Diabetic Patients-A Review. *J Clin Med*. 2024 Apr 27;13(9):2581. doi: 10.3390/jcm13092581.
- Chatziralli I, Loewenstein A. Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents for the Treatment of Diabetic Retinopathy: A Review of the Literature. *Pharmaceutics*. 2021 Jul 26;13(8):1137. doi: 10.3390/pharmaceutics13081137.
- Bahr TA, Bakri SJ. Update on the Management of Diabetic Retinopathy: Anti-VEGF Agents for the Prevention of Complications and Progression of Nonproliferative and Proliferative Retinopathy. *Life (Basel)*. 2023 Apr 27;13(5):1098. doi: 10.3390/life13051098.
- Jakobsen TS, Adrsen RL, Askou AL, Corydon TJ. Functional Roles of Pigment Epithelium-Derived Factor in Retinal Degenerative and Vascular Disorders: A Scoping Review. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024 Dec 2;65(14):41. doi: 10.1167/iovs.65.14.41.
- Lytvynenko TV [Hypoxiainducible factor- α (HIF-1 α) and progression of diabetic retinopathy]. *Medical Science of Ukraine*. 2025;21(3):76-84. [in Ukrainian]. doi: 10.32345/2664-4738.3.2025.08.
- Bouchez CL, Daubon T, Mourier A. NADH-independent enzymatic assay to quantify extracellular and intracellular L-lactate levels. *STAR Protoc*. 2022 May 16;3(2):101403. doi: 10.1016/j.xpro.2022.101403.
- Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Mar;48(3):452-8. doi: 10.1038/bmt.2012.244.
- Brownlee J. One-vs-Rest and One-vs-One for Multi-Class Classification [Internet]. *Machine Learning Mastery*; 2021

- [cited 2025 October 5]. Available from: <https://machinelearningmastery.com/one-vs-rest-and-one-vs-one-for-multi-class-classification>.
23. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez JC, Müller M. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011 Mar 17;12:77. doi: 10.1186/1471-2105-12-77.
 24. Min J, Zeng T, Roux M, Lazar D, Chen L, Tudzarova S. The Role of HIF1 α -PFKFB3 Pathway in Diabetic Retinopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Aug 18;106(9):2505-2519. doi: 10.1210/clinem/dgab362.
 25. Yu Z, Zhang T, Gong C, Sheng Y, Lu B, Zhou L et al. Eri-anin inhibits high glucose-induced retinal angiogenesis via blocking ERK1/2-regulated HIF-1 α -VEGF/VEGFR2 signaling pathway. *Sci Rep*. 2016 Sep 28;6:34306. doi: 10.1038/srep34306.
 26. Zhang J, Qin Y, Martinez M, Flores-Bellver M, Rodrigues M, Dinabandhu A et al. HIF-1 α and HIF-2 α redundantly promote retinal neovascularization in patients with ischemic retinal disease. *J Clin Invest*. 2021 Jun 15;131(12):e139202. doi: 10.1172/JCI139202.
 27. Huang H, He J, Johnson D, Wei Y, Liu Y, Wang S et al. Deletion of placental growth factor prevents diabetic retinopathy and is associated with Akt activation and HIF1 α -VEGF pathway inhibition. *Diabetes*. 2015 Jan;64(1):200-12. doi: 10.2337/db14-0016. Epub 2014 Sep 3. Erratum in: *Diabetes*. 2015 Mar;64(3):1067. doi: 10.2337/db15-er03.
 28. Hu P, Liu G, Sun H, Wei W. Expressions of HIF-1 α and MiR-210 in aqueous humor of patients with central retinal vein occlusion combined with macular edema. *Pak J Med Sci*. 2022 May-Jun;38(5):1327-1332. doi: 10.12669/pjms.38.5.5092. PMID: 35799735.
 29. Suk-Gyu H, Kang B, Song JS. Increased angiogenic factors in the aqueous and vitreous humors after disinsertion of extraocular muscle and the effects of triamcinolone acetate injection. *Sci Rep*. Springer Science and Business Media LLC; 2022 Mar 28;12(1):5276.
 30. Nesper PL, Fawzi AA. Perfusion Deficits in Diabetes Without Retinopathy Localize to the Perivenular Deep Capillaries Near the Fovea on OCT Angiography. *Ophthalmol Sci*. 2024 Feb 1;4(5):100482. doi: 10.1016/j.xops.2024.100482.
 31. Salongcay RP, Aquino LAC, Salva CMG, Peto T, Silva PS. Comparison of Diabetic Retinopathy Lesions Identified Using Ultrawide Field Imaging and Optical Coherence Tomography Angiography. *Ophthalmic Res*. 2023;66(1):1053-1062. doi: 10.1159/000531723. Epub 2023 Jun 28.
 32. Adki KM, Kulkarni YA. Potential Biomarkers in Diabetic Retinopathy. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(9):971-983. doi: 10.2174/1573399816666200217092022. PMID: 32065092.
 33. Yeo EJ. Hypoxia and aging. *Exp Mol Med*. 2019 Jun 20;51(6):1-15. doi: 10.1038/s12276-019-0233-3.
 34. Grochowski ET, Pietrowska K, Godlewski A, Gosk W, Buczynska A, Wojnar M et al. Simultaneous Comparison of Aqueous Humor and Serum Metabolic Profiles of Diabetic and Nondiabetic Patients Undergoing Cataract Surgery-A Targeted and Quantitative Metabolomics Study. *Int J Mol Sci*. 2023 Aug 11;24(16):12671. doi: 10.3390/ijms241612671.
 35. Arai-Okuda M, Murai Y, Maeda H, Kanamori A, Miki T, Naito T et al. Potentially compromised systemic and local lactate metabolic balance in glaucoma, which could increase retinal glucose and glutamate concentrations. *Sci Rep*. Springer Science and Business Media LLC; 2024 Feb 14;14(1):3683.
 36. Lazzara F, Trotta MC, Platania CBM, D'Amico M, Petrillo F, Galdiero M et al. Stabilization of HIF-1 α in Human Retinal Endothelial Cells Modulates Expression of miRNAs and Proangiogenic Growth Factors. *Front Pharmacol*. 2020 Jul 17;11:1063. doi: 10.3389/fphar.2020.01063.
 37. Moshfeghi AA, Khurana RN, Moini H, Sherman S, Reed K, Boucher N et al. Impact of anti-VEGF treatment on development of proliferative diabetic retinopathy in routine clinical practice. *BMC Ophthalmol*. 2024 May 31;24(1):229. doi: 10.1186/s12886-024-03491-w.
 38. Xie X, Lian C, Zhang Z, Feng M, Wang W, Yuan X et al. Afibercept for long-term treatment of diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 May 16;14:1144422. doi: 10.3389/fendo.2023.1144422.
 39. Callan A, Heckman J, Tah G, Lopez S, Valdez L, Tsin A. VEGF in Diabetic Retinopathy and Age-Related Macular Degeneration. *Int J Mol Sci*. 2025 May 22;26(11):4992. doi: 10.3390/ijms26114992.
 40. Chong DD, Das N, Singh RP. Diabetic retinopathy: Screening, prevention, and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2024 Aug 1;91(8):503-510. doi: 10.3949/ccjm.91a.24028.
 41. Simó R, Franch-Nadal J, Vlacho B, Real J, Amado E, Flores J et al. Rapid Reduction of HbA1c and Early Worsening of Diabetic Retinopathy: A Real-world Population-Based Study in Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2023 Sep 1;46(9):1633-1639. doi: 10.2337/dc22-2521.
 42. Lu J, Ma X, Zhang L, Mo Y, Ying L, Lu W et al. Glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring and the risk of diabetic retinopathy in latent autoimmune diabetes of the adult and type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2019 May;10(3):753-759. doi: 10.1111/jdi.12957.
 43. Zhang B, Zhang B, Zhou Z, Guo Y, Wang D. The value of glycosylated hemoglobin in the diagnosis of diabetic retinopathy: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2021 Apr 26;21(1):82. doi: 10.1186/s12902-021-00737-2.
 44. Yin L, Zhang D, Ren Q, Su X, Sun Z. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients: A community based cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Feb;99(9):e19236. doi: 10.1097/MD.00000000000019236.
 45. Wen X, Ng TK, Zhang G, Chen H, Wu Z, Liu Q et al. Tear lactate improves the evaluation of proliferative diabetic retinopathy in type-2 diabetes patients. *Mol Biomed*. 2025 Jul 18;6(1):52. doi: 10.1186/s43556-025-00297-0.
 46. Zhang J, Zhang J, Zhang C, Zhang J, Gu L, Luo D et al. Diabetic Macular Edema: Current Understanding, Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells*. 2022 Oct 25;11(21):3362. doi: 10.3390/cells11213362.
 47. Dolar-Szczasny J, Święch A, Flieger J, Tatarczak-Michalewska M, Niedzielski P, Proch J et al. Levels of Trace Elements in the Aqueous Humor of Cataract Patients Measured by the Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry. *Molecules*. 2019 Nov 14;24(22):4127. doi: 10.3390/molecules24224127.