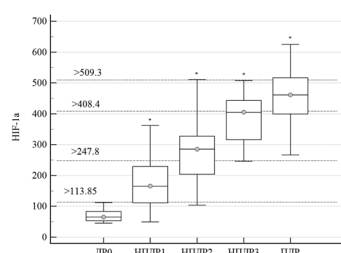


ГІПОКСІЯ ІНДУЦИБЕЛЬНИЙ ФАКТОРУ- α (HIF-1 α) ТА ПРОГРЕСІЯ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

Литвиненко Т.В. <https://orcid.org/0009-0004-9200-8583>

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

lytvynenko1968@ukr.net



Актуальність. Встановлено значення ішемії та гіпоксії при розвитку діабетичної ретинопатії (ДР), що обумовлює перспективність дослідження вмісту основного маркера гіпоксії – гіпоксія-індуцибельного фактору- α (HIF-1 α) у внутрішньоочній рідині (ВОР).

Ціль: встановити вміст маркера гіпоксії – гіпоксіяіндуцибельного фактору- α у внутрішньоочній рідині та зв'язок з прогресією діабетичної ретинопатії.

Матеріали та методи. Обстежено 110 пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, яких за стадією ДР відповідно до Міжнародної класифікації (2003) розподілили на групи: 1-а – без ретинопатії (15 очей), 2-а – з початковою непроліферативною ДР (НПДР; 40 очей), 3-я – з помірною НПДР (25 очей), 4-а – з тяжкою НПДР (12 очей) і 5-а – з проліферативною ДР (ПДР; 18 очей). До контрольної групи залучено 25 осіб відповідного віку та статі, які не мали ЦД та ДР. У ВОР, що була отримана під час операції факоемульсифікації катаракти методом імуноферментного аналізу визначали вміст HIF-1 α (пг/мл). Для статистичного аналізу отриманих результатів використано пакет EZR v.1.54 (Австрія).

Результати. Виявлено прямий зв'язок тривалості діабету зі стадіями ДР: поріг виникнення ДР був більшим за 11,5 років, для ПДР – більше 14 років ($p < 0,001$). Також було встановлено прямий зв'язок збільшення вмісту у ВОР HIF-1 α зі стадіями ДР: поріг виникнення ДР був більшим за 118 пг/мл ($p < 0,001$). Розраховані прогностичні порогові вмісту у ВОР HIF-1 α за стадіями ДР: менше 113,8 пг/мл при діабеті без ДР, 113,8-247,8 пг/мл – при легкій НПДР, 247,9-408,4 пг/мл – при помірній ДР, 408,5-509,3 – при тяжкій НПДР і більше 509,3 пг/мл – при ПДР.

Висновок. Встановлено наявність прямого зв'язку наростання вмісту HIF-1 α у ВОР при прогресуванні ДР та підтверджено принципову можливість його використання у якості біомаркера ДР.

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

Актуальність. Цукровий діабет (ЦД) та його численні ускладнення становлять серйозну глобальну проблему системи охорони здоров'я, пов'язану з погіршенням якості життя та передчасною смертністю [1]. На найближчі 15-25 років очікується, що швидке зростання поширеності ЦД спостерігатиметься у країнах з низьким та середнім рівнями доходу [1, 2].

Діабетична ретинопатія (ДР) є одним із найсерйозніших ускладнень ЦД, основною причиною інвалідизуючих порушень зору як у дорослих працездатного віку, так і у пацієнтів віком від 50 років [3, 4]. При ЦД 2 типу захворюваність на ДР при 5-річній тривалості становить 20%, а при 15-річній еволюції досягає 80% [5]. ДР є п'ятою за значимістю причиною глобальної сліпоти, у розвинених регіонах частка сліпоти, спричиненої ДР, становить від 15 до 17% [6].

Міжнародна класифікація ДР включає наступні стадії та їх характеристики залежно від тяжкості захворювання та результатів, що спостерігаються при дилатаційній офтальмоскопії: немає явної ДР, легку непроліферативну ДР (НПДР; тільки мікроаневризми); помірну НПДР; важку НПДР (крім мікроаневризм є внутрішньоретинальні крововиливи, тверді ексудати, ватяні плями) і проліферативну ДР (ПДР; неоваскуляризація та / або склоподібний / преретинальний крововилив) [7].

Очні біомаркери включають складові очної рідини та показники структурних змін судин склоподібного тіла та сітківки [8]. Очні біомаркери, що ідентифікуються в склоподібному тілі та очній рідині, включають збільшення рівнів факторів росту ендотелію судин (VEGF) та тромбоцитів (PDGF), зниження рівня фактора пігментного епітелію (PEDF) [9]. Крім загальновідомих, описані і нові системні біомаркери, що корелюють з різними стадіями ДР і беруть участь у її патогенезі [10]. Їхня ідентифікація може стати незамінним інструментом для прогнозування, ранньої діагностики ДР та уповільнення її прогресування до ПДР [10].

Численні дані свідчать про те, що гіпоксія відіграє важливу роль у розвитку та

прогресуванні ДР [11-13]. Гіпоксія сітківки може виникати задовго до розвитку клінічно виявлених мікросудинних ушкоджень [12]. За відсутності адекватної терапії в очах діабетичних хворих з помірною або тяжкою НПДР констатовано значно нижчі значення поверхневої та глибокої перфузії порівняно зі здоровими очима [11]. У багатьох дослідженнях було доведено роль гіпоксії-індукційного фактору- α (HIF-1 α) у патологічному ангиогенезі та нейродегенерації сітківки при ДР [14-15].

HIF-1 α безпосередньо впливає на більш ніж 1000 генів, необхідних для виживання клітин та тканин в умовах гіпоксії, включаючи проліферацію клітин, метаболізм та імунітет, але при гіпоксії може бути активована тільки частина з них [16]. HIF-1 α індукується гіпоксією, ремоделює метаболізм клітин, перемикаючи глюкозу зі шляху окисного фосфорилювання на шлях гліколізу та знижуючи споживання кисню [17].

Відповідно до викладеного, перспективним можна вважати дослідження вмісту HIF-1 α у внутрішньоочній рідині (ВОР) та можливості його використання у якості біомаркера прогресії ДР.

Ціль: встановити вміст маркера гіпоксії – гіпоксія-індукційного фактору- α у внутрішньоочній рідині та зв'язок з прогресією діабетичної ретинопатії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Усі дослідження виконано з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та відповідали чинному законодавству України. На проведення дослідження було отримане дозвіл комісії з біоетики та академічної доброчесності Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол № 196 від 23.06.2025 р.). За дизайном дослідження було поперечним (крос-секційним), когортним, проспективним

та рандомізованим. Всі пацієнти, залучені у дослідження, надали інформовану згоду на участь.

До дослідження було залучено 110 пацієнтів з ЦД 2 типу та ДР, в яких враховували показники найгіршого за станом ДР ока (110 очей). Пацієнтів згідно до класифікації за Міжнародною шкалою тяжкості ДР [7] було розподілено на групи: 1-а – без ретинопатії (ДР0; 15 очей), 2-а – з початковою непроліферативною ДР (НПДР; 40 очей), 3-я – з помірною НПДР (25 очей), 4-а – з тяжкою НПДР (12 очей) і 5-а – 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 відрізнялося ($p=0,970$). Діабетичний макулярний набряк 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.

Всім пацієнтам були виконані візометрія на проекторі тестових знаків преміум “C.S.O. srl.” (США) з використанням набору пробних об'єктів “Optiek XL” (США) та фороптері “Takagi VT-5” (Takagi Seiko Co Ltd, Японія); рефрактометрія на авторефератометрі “TOPCON KR 7000P” (TOPCON Corporation, Японія); тонометрія на автоматичному безконтактному тонометрі “Huvitz HNT-7000” і кератопахиметрія на приладі “HNT-1P” (Huvitz, Корея); біомікроскопія на щілинній лампі “CSO Slitlamp SL-9900” з відео системою “Led 5x” (Італія) та бінокулярному офтальмоскопі “Heine Omega 600 Traveler Set” (“HEINE”, Німеччина); гоніоскопія з використанням контактної тридзеркальної лінзи “Optiek XL” (США); офтальмоскопія за допомогою лінз “Volk Digital wide field” (Німеччина) та контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана; оптична когерентна томографія на приладі оптико-когерентний томограф з фундус-камерою та ангиографією “НОСТ-1F” (Huvitz Co Ltd, Корея).

У сироватці крові проводили визначення

вмісту глюкози натще та глікованого гемоглобіну біохімічними методами. У внутрішньоочній рідині, що була отримана під час операції факоемульсифікації катаракти, через парацентез передньої камери у кількості 0,1 мл, методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням тест-систем Invitrogen Thermo Fisher Sci. (США) визначали вміст HIF-1 α (пг/мл).

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) [18]. 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 [19]. Діагностичні межі вмісту HIF-1 α визначали методами багатокласової класифікації з оцінкою ROC-кривих [20, 21].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз отриманих даних показав, що досліджена когорта пацієнтів при розподілі по групах за віком ($p=0,108$), вмістом у крові глюкози ($p=0,176$) та глікованого гемоглобіну ($p=0,101$; табл. 1) суттєво не відрізнялася.

Тривалість діабету мала зв'язок з тяжкістю ДР – збільшувалася з 5 років при ДР0 до 15,5 років при ПДР ($p<0,001$). Також і вміст у ВОР HIF-1 α прогресивно збільшувався за стадіями ДР – від 65,3 пг/мл при ДР0 до 461,2 пг/мл при ПДР ($p<0,001$). При цьому для тривалості діабету поріг для будь якої ДР проти ДР0 був більшим за 11,5 років (ВШ=11,7; $p<0,001$), для HIF-1 α – більше 118 пг/мл (ВШ=45,0; $p<0,001$); AUC=1,0 для обох випадків. Також можливим виявилось прогнозування ПДР при порівнянні з будь якою НПДР: пороги склали більше 14,0 років для тривалості діабету (ВШ=5,0; $p<0,001$) і більше 460,0 пг/мл для HIF-1 α (ВШ=21,0; $p<0,001$); AUC=1,0 для обох випадків.

Таким чином, високо ймовірним можна вважати виникнення ДР при стажі діабету

Показники у пацієнтів за групами дослідження (Me; QI – QIII)

Показники	Група пацієнтів						p
	Контроль	1-а (без ДР)	2-а (НПДР1)	3-я (НПДР2)	4-а (НПДР3)	5-а (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
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,8–5,9)	7,3 (6,0–8,9)	9,15 (6,5–12,6)	9 (7,7–10,5)	7,6 (5,9–10,8)	10,3 (6,9–13,9)	0,176
HbA1c, %	3,25 (2,4–4,55)	6,7 (6,1–7,1)	7,45 (6,5–8,9)	7,6 (6,8–8,5)	7,4 (6,8–8,2)	7,8 (7–10)	0,101
HIF-1α, пг/мл	43,65 ^{bcde} (26,8–57)	65,3 ^{bcde} (53,3–83,3)	165,4 ^{0ade} (111–229,5)	285,5 ^{0ae} (203,9–327)	405,1 ^{0ab} (316–443,1)	461,2 ^{0abc} (399,5–517)	<0,001

Примітки: 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, $p < 0,05$.

більше 11,5 років, а ПДР – при стажі більше 14 років. Відповідні порогові для вмісту у ВОР HIF-1α становили 118 пг/мл і 460 пг/мл.

Для аналізу рівню у ВОР HIF-1α при різних стадіях ДР та оцінки подальшого зв'язку з прогресією ДР за стадіями був проведений вибір оптимальних порогів при застосуванні метода класифікації One-vs-All [20]. Також були побудовані ROC-криві [21] для 5 класів відповідно до груп дослідження (рис. 1).

Розрахована межа для 1-го класу (ДР0) склала менше 113,85 пг/мл, для 2-го (НПДР1) – 247,8 пг/мл, для 3-го (НПДР2) – 408,4 пг/мл, для 4-го (НПДР3) – 509,3 пг/мл і для 5-го (ПДР) – більше 509,3 пг/мл (рис. 2).

Таким чином, було встановлено, що вміст у ВОР HIF-1α значуще збільшується відповідно до прогресування ДР, і відповідно може вважатися предиктором її прогресування.

ОБГОВОРЕННЯ

Найбільш вивченим та встановленим біомаркером з підтвердженою діагностичною ефективністю при ДР є HbA1c [22]. Розвиток ДР пов'язаний як із середнім, так і з найвищим рівнями HbA1c, тоді як її тяжкість пов'язана із його середніми рівнями [23, 24]. У нашому дослідженні глікемія та вміст HbA1c суттєво не відрізнялися у групах, що свідчило про гарну медикаментозну компенсацію діабету у пацієнтів. При цьому все ж такі була відмічена прогресія ДР, що могло бути пов'язаним з «метаболічною пам'яттю» – ефектом повторного впливу глікемічної нестабільності та посилення окислювального стресу [25].

З накопиченням та акумуляцією патологічних ефектів гіперглікемії можна зв'язати й збільшення тривалості діабету відповідно до збільшення тяжкості ДР. За

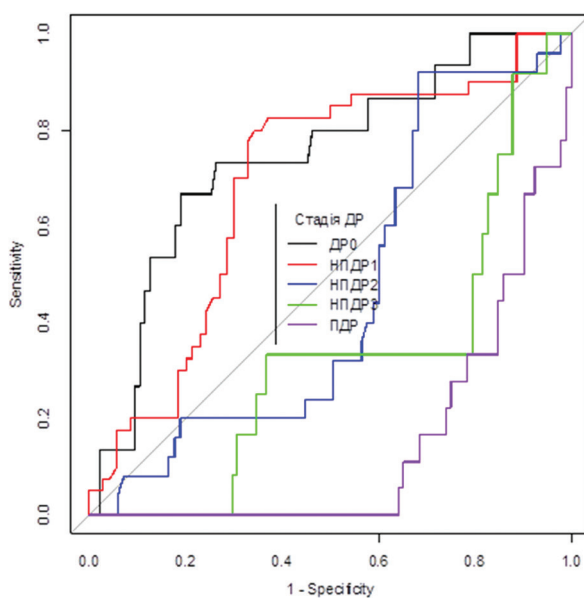


Рис. 1. ROC-криві операційних характеристик моделей багатокласової класифікації за вмістом у внутрішньоочній рідині HIF-1α за стадіями діабетичної ретинопатії для кожного класу

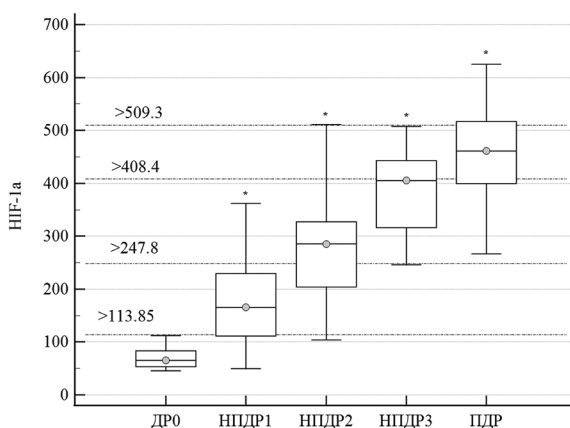


Рис. 2. Вміст у внутрішньоочній рідині HIF-1α в групах; * – відмінність від контрольної групи статистично значуща, $p < 0,05$; на графіку вказані межові значення HIF-1α для прогнозу стадії ДР.

Таблиця 2

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

Показник	Стадії ДР				
	ДР0	НПДР1	НПДР2	НПДР3	ПДР
Поріговий вміст HIF-1α, пг/мл	<113,8	113,8-247,8	247,9-408,4	408,5-509,3	>509,3
Чутливість, %	100	57,5	60,0	50,0	33,3
Специфічність, %	52,6	60,0	58,8	60,2	64,1

нашими результатами, збільшення тривалості ДР вище 11,5 років суттєво збільшують ризик виникнення ДР, тоді як вище 14 років – ПДР, що збігалось з літературними даними [5].

Гіперглікемія індукує активацію шляху ERK1/2-HIF-1 α -VEGF у мікрогліальних клітинах сітківки, що сприяє ретинальному неоангіогенезу при ДР [26]. VEGF індукує ангіогенез, стимулює поділ, міграцію, диференціювання ендотеліальних клітин судин та виявляє ефект судинної гіперпроникності, що призводить до дифузного набряку [27]. В очах з великими областями відсутності перфузії виробляється більша кількість VEGF, і відповідно ймовірність розвитку набряку у таких випадках збільшується [28]. Безпосереднім тригером цих процесів є ішемія та активація шляху HIF-1 α , який своєю чергою опосередковує сигналінг на VEGF [29]. Відповідно, збільшення вмісту у ВОР HIF-1 α в міру збільшення тяжкості ДР, що було визначено у наших дослідженнях, могло бути обумовленим наростаючою ішемією та гіпоксією сітківки.

Значення концентрації HIF-1 α у ВОР за результати нашого дослідження відповідали літературним даним в експерименті та клініці [30, 31]. У водянистій волозі пацієнтів з оклюзією центральної вени сітківки у поєднанні з макулярним набряком була суттєво збільшена експресія мРНК HIF-1 α , що відіграло важливу роль у виникненні та розвитку захворювання [31]. У пацієнтів із гострим переднім увеїтом у сироватці крові та ВОР були суттєво збільшені рівні HIF-1 α : $112,37 \pm 14,65$ пг/мл проти $78,21 \pm 9,45$ пг/мл у контрольній групі (катаракта; $p < 0,01$), що відображало активність гіпоксичних та прозапальних процесів в тканинах ока [32].

Таким чином, наше дослідження показало наявність прямого зв'язку наростання вмісту HIF-1 α у ВОР, що підтвердило його значущість для розвитку та прогресування ДР. Визначення рівня HIF-1 α може бути використане як додатковий біомаркер для стратифікації ризику прогресування ДР. Запропоновані порогові значення дозволяють ідентифікувати пацієнтів із високим ризиком прогресії і можуть бути

підставою для призначення інтенсивнішого офтальмологічного контролю. Включення цього показника до комплексу біомаркерів ДР може підвищити персоналізацію терапії та покращити результати лікування.

До обмежень даного дослідження відносяться одноцентровий характер, що обмежує узагальненість результатів. Контрольна група сформована з пацієнтів із катарактою, що може впливати на склад внутрішньоочної рідини.

ВИСНОВКИ

1. Виявлено прямий зв'язок тривалості діабету зі стадіями ДР: поріг виникнення ДР був більшим за 11,5 років, для ПДР – більше 14 років ($p < 0,001$).
2. Виявлено прямий зв'язок збільшення вмісту у ВОР HIF-1 α зі стадіями ДР: поріг виникнення ДР був більшим за 118 пг/мл, для ПДР – більше 460 пг/мл ($p < 0,001$).
3. Розраховані прогностичні пороги вмісту у ВОР HIF-1 α за стадіями ДР: менше 113,8 пг/мл при ЦД 2 типу без ДР, 113,8-247,8 пг/мл – при легкій НПДР, 247,9-408,4 пг/мл – при помірній ДР, 408,5-509,3 – при тяжкій НПДР і більше 509,3 пг/мл – при ПДР.

REFERENCES

1. Islam MS, Cai L, Horowitz M. Recent therapeutic targets for the prevention and management of diabetic complications. *World J Diabetes*. 2023 Sep 15;14(9):1330-1333. doi: 10.4239/wjdv14.i9.1330.
2. Rajalakshmi R, Prathiba V, Arulmalar S, Usha M. Review of retinal cameras for global coverage of diabetic retinopathy screening. *Eye (Lond)*. 2021 Jan;35(1):162-172. doi: 10.1038/s41433-020-01262-7.
3. Tan TE, Wong TY. Diabetic retinopathy: Looking forward to 2030. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 9;13:1077669. doi: 10.3389/fendo.2022.1077669.
4. 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.
5. 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.
 6. Leasher JL, Bourne RR, Flaxman SR, Jonas JB, Keeffe J, Naidoo K, Pesudovs K, Price H, White RA, Wong TY, Resnikoff S, Taylor HR; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global Estimates on the Number of People Blind or Visually Impaired by Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis From 1990 to 2010. *Diabetes Care*. 2016 Sep;39(9):1643-9. doi: 10.2337/dc15-2171. Erratum in: *Diabetes Care*. 2016 Nov;39(11):2096. doi: 10.2337/dc16-er11.
 7. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdager JT; 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.
 8. Ting DS, Tan KA, Phua V, Tan GS, Wong CW, Wong TY. Biomarkers of Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep*. 2016 Dec;16(12):125. doi: 10.1007/s11892-016-0812-9.
 9. De Clerck EE, Schouten JS, Berendschot TT, Kessels AG, Nuijts RM, Beckers HJ, Schram MT, Stehouwer CD, Webers CA. New ophthalmologic imaging techniques for detection and monitoring of neurodegenerative changes in diabetes: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Aug;3(8):653-63. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00136-9.
 10. Trotta MC, Gesualdo C, Petrillo F, Cavasso G, Corte AD, D'Amico G, Hermenean A, Simonelli F, Rossi S. Serum Iba-1, GLUT5, and TSPO in Patients With Diabetic Retinopathy: New Biomarkers for Early Retinal Neurovascular Alterations? A Pilot Study. *Transl Vis Sci Technol*. 2022 Mar 2;11(3):16. doi: 10.1167/tvst.11.3.16.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. Liu L, Xu H, Zhao H, Jiang C. STEAP4 Inhibits HIF-1 α /PKM2 Signaling and Reduces High Glucose-Induced Apoptosis of Retinal Vascular Endothelial Cells. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020 Jul 20;13:2573-2582. doi: 10.2147/DMSO.S251663.
 15. Dong L, Li W, Lin T, Liu B, Hong Y, Zhang X, Li X. PSF functions as a repressor of hypoxia-induced angiogenesis by promoting mitochondrial function. *Cell Commun Signal*. 2021 Feb 11;19(1):14. doi: 10.1186/s12964-020-00684-w. Erratum in: *Cell Commun Signal*. 2023 Jul 24;21(1):183. doi: 10.1186/s12964-023-01237-7.
 16. 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.
 17. Yeo EJ. Hypoxia and aging. *Exp Mol Med*. 2019 Jun 20;51(6):1-15. doi: 10.1038/s12276-019-0233-3.
 18. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:452-8.
 19. Gur'yanov VG, Lyakh YuE, Parii VD, Korotky OV, Chalyy OV, Chalyy KO, Tsekhmister YaV. Handbook of biostatistics. Analysis of the results of medical research in the EZR (R-statistics) package. Kyiv: Vistka. 2018:208 [Ukrainian].

20. Brownlee J. One-vs-Rest and One-vs-One for Multi-Class Classification [Internet]. Machine Learning Mastery; 2021 [cited 2025 May 28]. Available from: <https://machinelearningmastery.com/one-vs-rest-and-one-vs-one-for-multi-class-classification>.
21. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J-C, Müller M. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011;12(77):1-8. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-77>.
22. Adki KM, Kulkarni YA. Potential Biomarkers in Diabetic Retinopathy. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(9):971-983. doi: 10.2174/1573399816666200217092022.
23. Lu J, Ma X, Zhang L, Mo Y, Ying L, Lu W, Zhu W, Bao Y, Zhou J. 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.
24. Song KH, Jeong JS, Kim MK, Kwon HS, Baek KH, Ko SH, Ahn YB. Discordance in risk factors for the progression of diabetic retinopathy and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2019 May;10(3):745-752. doi: 10.1111/jdi.12953.
25. Ceriello A. The emerging challenge in diabetes: the "metabolic memory". *Vascul Pharmacol*. 2012 Nov-Dec;57(5-6):133-8. doi: 10.1016/j.vph.2012.05.005.
26. Yu Z, Zhang T, Gong C, Sheng Y, Lu B, Zhou L, Ji L, Wang Z. Erianin 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.
27. Huang H, He J, Johnson D, Wei Y, Liu Y, Wang S, Luttly GA, Duh EJ, Semba RD. 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. 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.
29. 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.
30. 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*. 2022 Mar 28;12(1):5276. doi: 10.1038/s41598-022-09377-5.
31. 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.
32. Tao Tian. Changes of serum and aqueous humor hypoxia-inducible factor 1 alpha and vascular endothelial growth factor in acute anterior uveitis. *International Eye Science*. 2021;21(4):633-636. Available on: <https://search.bvsalud.org/gim/resource/en/wpr-887388>.

Article history:

Received: 29.05.2025

Revision requested: 05.06.2025

Revision received: 21.07.2025

Accepted: 25.09.2025

Published: 30.09.2025

HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR- α (HIF-1 α) AND PROGRESSION OF DIABETIC RETINOPATHY

*Lytvynenko T.V.**Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

Background. The importance of ischemia and hypoxia in the development of diabetic retinopathy (DR) has been established, which makes the study of the content of the main hypoxia marker – hypoxia-inducible factor- α (HIF-1 α) in intraocular fluid (IOF) promising.

Aim: to determine the content of the hypoxia marker - hypoxia-inducible factor- α in intraocular fluid and its relationship with the progression of diabetic retinopathy.

Materials and methods. 110 patients with type 2 diabetes mellitus were examined, who were divided into groups according to the DR stage according to the International Classification (2003): 1st – without retinopathy (15 eyes), 2nd – with initial non-proliferative DR (NPDR; 40 eyes), 3rd – with moderate NPDR (25 eyes), 4th – with severe NPDR (12 eyes) and 5th – with proliferative DR (PDR; 18 eyes). The control group included 25 people of the appropriate age and sex who did not have diabetes and DR. The content of HIF-1 α (pg/ml) was determined in the IOF obtained during cataract phacoemulsification surgery by enzyme-linked immunosorbent assay. For statistical analysis of the results, the EZR v.1.54 package (Austria) was used.

Results. A direct relationship between the duration of diabetes and the stages of DR was found: the threshold for the occurrence of DR was more than 11.5 years, for PDD – more than 14 years ($p < 0.001$). A direct relationship between the increase in the content of HIF-1 α in the IOF and the DR stages was also established: the threshold for the occurrence of DR was more than 118 pg/ml ($p < 0.001$). The predictive thresholds for the content of HIF-1 α in the IOF by the DR stages were calculated: less than 113.8 pg/ml in diabetes without DR, 113.8-247.8 pg/ml – in mild NPDR, 247.9-408.4 pg/ml – in moderate DR, 408.5-509.3 – in severe NPDR and more than 509.3 pg/ml – in PDR.

Conclusion. A direct relationship between the increase in HIF-1 α content in the IOF and the progression of DR was established and the principle possibility of its use as a DR biomarker was confirmed.

Key words (MeSH): diabetic retinopathy; type 2 diabetes; hypoxia-inducible factor-1 α ; biomarkers; intraocular fluid; disease progression.