

## ХИРУРГИЯ КАТАРАКТЫ И ИМПЛАНТАЦИЯ ИОЛ CATARACT SURGERY AND IOL IMPLANTATION

Научная статья  
УДК 617.741-004.1-089  
doi: 10.25276/0235-4160-2022-3-8-12

### Глиальный нейротрофический фактор у пациентов с возрастной катарактой

А.А. Шпак<sup>1</sup>, А.Б. Гехт<sup>2</sup>, Т.А. Дружкова<sup>2</sup>, А.А. Трошина<sup>1</sup>, Н.В. Гуляева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

<sup>3</sup>Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва

#### РЕФЕРАТ

**Цель.** Изучить содержание глиального нейротрофического фактора (ГНТФ) во влаге передней камеры (ВПК) в сравнении со слезной жидкостью (СЖ) и сывороткой крови (СК) у пациентов с возрастной катарактой. **Материал и методы.** Изучено содержание ГНТФ в СЖ, ВПК и СК у 47 пациентов (47 глаз) с возрастной катарактой. Забор стимулированной СЖ проводили пипеточным дозатором в день перед операцией, ВПК и СК – во время операции фактоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы. Концентрацию ГНТФ в указанных биологических жидкостях определяли методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Концентрация ГНТФ во ВПК составила  $88,9 \pm 46,9$  ( $2,0-212,5$ ) пг/мл, в СК –  $201,1 \pm 44,6$  ( $103,2-287,2$ ) пг/мл, в СЖ –  $343,6 \pm 133,7$  ( $172,8-683,0$ ) пг/мл. Уровни ГНТФ в исследуемых биологических жидкостях не показали достоверной корреляции между собой. **Заключение.** У пациентов с возрастной катарактой уровень ГНТФ во ВПК относительно невысок: концентрация ГНТФ во ВПК более чем в 2 раза ниже, чем в СК, и почти в 4 раза ниже, чем в СЖ. Значимых корреляций между концентрациями ГНТФ в СЖ, ВПК и СК не было выявлено.

**Ключевые слова:** глиальный нейротрофический фактор, слезная жидкость, влага передней камеры, сыворотка крови, возрастная катаракта ■

**Для цитирования:** Шпак А.А., Гехт А.Б., Дружкова Т.А., Трошина А.А., Гуляева Н.В. Глиальный нейротрофический фактор у пациентов с возрастной катарактой. Офтальмохирургия. 2022;3: 8–12. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-3-8-12>

**Автор, ответственный за переписку:** Анна Алексеевна Трошина, [anna.troshina221B@yandex.ru](mailto:anna.troshina221B@yandex.ru)

#### ABSTRACT

Original article

### Glial cell line-derived neurotrophic factor in patients with age-related cataract

A.A. Shpak<sup>1</sup>, A.B. Guekht<sup>2</sup>, T.A. Druzhkova<sup>2</sup>, A.A. Troshina<sup>3</sup>, N.V. Gulyaeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Moscow Research and Clinical Center for Neuropsychiatry, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

**Purpose.** To study the content of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in the aqueous humor (AH), lacrimal fluid (LF), and blood serum (BS) in patients with age-related cataract. **Material and methods.** The content of GDNF in the LF, AH and BS was studied in 47 patients (47 eyes) with age-related cataract. Collection of stimulated LF was performed with a pipette on the day preceding surgery; the AH and BS were sampled during the phacoemulsification of a cataract. The concentration of GDNF was measured using an enzyme immunoassay. **Results.** The concentration of GDNF in the AH was  $88.9 \pm 46.9$  ( $2.0-212.5$ ) pg/ml, in the

BS –  $201.1 \pm 44.6$  ( $103.2-287.2$ ) pg/ml, in the LF –  $343.6 \pm 133.7$  ( $172.8-683.0$ ) pg/ml. The levels of GDNF in the studied biological fluids did not show any significant correlations with each other. **Conclusion.** In patients with age-related cataract, the level of GDNF in the AH was relatively low: the concentration of GDNF in the AH was more than 2 times lower than in the BS and almost 4 times lower than in the LF. No significant correlations were found between the concentrations of GDNF in LF, AH and BS.

**Key words:** glial cell line-derived neurotrophic factor, lacrimal fluid, aqueous humor, blood serum, age-related cataract ■

**For quoting:** Shpak A.A., Guekht A.B., Druzhkova T.A., Troshina A.A., Gulyaeva N.V. Glial cell line-derived neurotrophic factor in patients with age-related cataract. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2022;3: 8–12. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-3-8-12>

**Corresponding author:** Anna A. Troshina, [anna.troshina221B@yandex.ru](mailto:anna.troshina221B@yandex.ru)

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Среди других нейротрофических факторов в последние годы большое внимание исследователей привлекает глиальный нейротрофический фактор (ГНТФ, Glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF). ГНТФ играет важную роль в физиологии нервной системы, в частности, повышает выживаемость дофаминергических и моторных нейронов [1]. В ряде крупных исследований последних лет изучались терапевтические возможности ГНТФ при таких нейродегенеративных заболеваниях, как болезнь Паркинсона и Альцгеймера [2–5].

В офтальмологии на экспериментальных моделях глаукомы и повреждения зрительного нерва показана нейропротективная роль ГНТФ, выражавшаяся в повышении выживаемости ганглиозных клеток сетчатки [6–10].

Вместе с тем данных о количественном содержании ГНТФ в организме человека относительно немного: имеются единичные работы о содержании ГНТФ в сыворотке крови (СК) и цереброспинальной жидкости, преимущественно у пациентов с неврологической патологией [11–17]. В то же время отсутствуют данные о количественном содержании ГНТФ в глазу человека и СЖ.

## ЦЕЛЬ

Изучение содержания ГНТФ в СЖ, влаге передней камеры (ВПК) и СК пациентов с возрастной катарактой.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено клинично-лабораторное обследование 47 пациентов (47 глаз), оперированных по поводу возрастной катаракты. Средний возраст больных составил  $74,0 \pm 7,4$  года (от 57 до 88 лет), из них 17 мужчин и 30 женщин. Длина передне-задней оси оперированных глаз составила в среднем  $23,37 \pm 0,76$  (от 21,9 до 25,1) мм. Критериями исключения были любая серьезная соматическая и офтальмологическая патология, рефракционные нарушения высоких степеней.

Плотность катаракты оценивали по упрощенной системе ВОЗ [18]. Всем пациентам была выполнена факоэмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы (ФЭК+ИОЛ) по стандартной методике; интра- и послеоперационные осложнения отсутствовали. На следующий день после операции острота зрения с коррекцией во всех случаях составила не менее 0,5.

Забор стимулированной СЖ производили в объеме 100–200 мкл из нижнего конъюнктивального свода пипеточным дозатором в день перед операцией, ВПК и СК – во время операции ФЭК+ИОЛ. Определение концентрации ГНТФ в изучаемых биологических жидко-

стях выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем Quantikine Elisa (RayBiotech, США) на автоматическом анализаторе ChemWell 2910 (Awareness Technology Inc., США).

Статистическую обработку проводили с использованием программ Excel (Microsoft) и Statistica 13 (TIBCO Software Inc.). Для оценки нормальности распределения использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Показатели пациентов имели нормальное распределение и приведены в формате  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $\sigma$  – среднеквадратическое отклонение. Учитывая большой разброс данных, показатели представлены также в виде медианы с указанием интерквартильного размаха. Соотношения концентраций в разных биологических средах оценивали методом корреляционного анализа по Пирсону. Статистически значимым считали уровень  $p < 0,05$ . При анализе данных, содержащих единичные наблюдения, в которых концентрация ГНТФ во ВПК была ниже минимально определяемого значения (4 пг/мл), использовали метод подстановки с заменой таких значений на 2 пг/мл [19].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнение содержания ГНТФ в СЖ, ВПК и СК у мужчин и женщин не выявило статистически значимых различий. Также не было установлено зависимости содержания ГНТФ в изучаемых биологических жидкостях от степени плотности катаракты. Это позволило проводить дальнейший анализ без учета различий по данным признакам. В трех случаях (6,4%), где содержание ГНТФ во ВПК было ниже минимально определяемого значения (4 пг/мл), выполняли подстановку: использовали в расчетах значение 2 пг/мл.

Данные о содержании ГНТФ в СЖ, ВПК, СК в изучаемых биологических жидкостях представлены в *таблице*.

Как видно из *таблицы*, содержание ГНТФ во ВПК у пациентов с возрастной катарактой было относительно невысоким: концентрация ГНТФ во ВПК была более чем в 2 раза ниже, чем в СК, и почти в 4 раза ниже, чем в СЖ.

Методом корреляционного анализа установлено, что уровни ГНТФ в исследуемых биологических средах не показали достоверной корреляции между собой. Была выявлена только недостоверная тенденция к корреляции между концентрациями ГНТФ в СЖ и СК: коэффициент корреляции Пирсона  $r=0,2$ ,  $p=0,07$ .

## ОБСУЖДЕНИЕ

ГНТФ был впервые описан как нейротрофический фактор, который стимулирует сохранение жизнедеятельности дофаминергических нейронов среднего мозга *in vitro* [1]. Подсемейство ГНТФ включает в себя, помимо ГНТФ, три других нейротрофина: нейртурина (NRTN),

Таблица

Концентрация глиального нейротрофического фактора (ГНТФ)  
в изучаемых биологических жидкостях (пг/мл), n=47

Table

Concentration of Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)  
in the studied biological fluids (pg/ml), n=47

Исследуемая биологическая жидкость Studied biological fluid	Концентрация GDNF	ГНТФ concentration
	M±σ (Мин-Макс) M±SD (Min-Max)	медиана (ИКР) median (IQR)
Слезная жидкость Lacrimal fluid	343,6±133,7* (172,8-683,0)	314 (244-422)
Влага передней камеры Aqueous humor	88,9±46,9 (2,0-212,5)	83 (59-119)
Сыворотка крови Blood serum	201,1±44,6 (103,2-287,2)	196 (174-239)
Соотношение ВПК/СЖ Ratio AH/LF	0,30±0,19* (0,003-0,86)	0,26 (0,15-0,42)
Соотношение ВПК/СК Ratio AH/BS	0,47±0,28 (0,01-1,27)	0,47 (0,29-0,57)

Примечание: \* – исключено 1 выпадающее значение; ИКР – интерквартильный размах; СЖ – слезная жидкость; ВПК – влага передней камеры; СК – сыворотка крови.

Note: \* – one outlying value was excluded; IQR – interquartile range; LF – lacrimal fluid; AH – aqueous humor; BS – blood serum

артемин (ARTN) и персефин (PSPN) [20]. ГНТФ является мощным нейропротективным агентом, который действует на нейрональные клетки как центральной, так и периферической нервной системы.

ГНТФ представлен двумя формами: незрелой и зрелой [21]. Данный нейротрофин синтезируется в виде молекулы белка-предшественника – pro-GDNF. Во время созревания происходят процесс гликозилирования белка и образование гомодимера с помощью ковалентных дисульфидных связей [1]. Зрелая молекула ГНТФ имеет молекулярную массу 35 кДа и состоит из 134 аминокислот; именно в этой форме реализуются различные биологические функции данного нейротрофина [22].

В процессе эмбриогенеза ГНТФ необходим для нормального развития нервной системы, он способствует выживанию и дифференцировке различных популяций нейронов. Появляется все больше исследований, предполагающих участие ГНТФ в обеспечении пластичности нейронов и когнитивных функций [23, 24]. Было установлено, что передача сигналов ГНТФ серьезно нарушается в процессе старения, а также при болезни Альцгеймера, что приводит к снижению когнитивных функций [25]. В одном из последних исследований [26] было доказано, что снижение уровня ГНТФ в сыворотке крови достоверно коррелировало с тяжестью дегенеративного процесса при болезни Альцгеймера и когнитивными нарушениями. Имеются данные, свидетельствующие о вовлечении ГНТФ в патоген-

ез психических нарушений, таких как биполярное расстройство личности, депрессия и шизофрения [13, 14]. В неврологии в доклинических и клинических испытаниях изучалась возможность применения ГНТФ для лечения нейродегенеративных заболеваний; было отмечено, что данный нейротрофин обладает нейропротективным действием [2, 27, 28].

В литературе представлено крайне мало данных об экспрессии ГНТФ в структурах глаза. Группой ученых было установлено, что ГНТФ и его рецепторы экспрессируются клетками стромы роговицы человека, а также что ГНТФ способствует пролиферации эпителия роговицы [29]. Это свидетельствует о том, что данный нейротрофин участвует в регуляции физиологических и патологических процессов глазной поверхности. Наибольшая концентрация ГНТФ в настоящей работе была найдена в слезе, что соответствует данным литературы о его важной роли в патологии переднего отрезка глаза.

Имеются данные, свидетельствующие об экспрессии ГНТФ и его рецепторов в сетчатке [30], преимущественно клетками Мюллера [6]. Экспериментальные исследования указывают на потенциальную терапевтическую роль ГНТФ при патологии сетчатки и зрительного нерва. Так, было установлено, что он способствует выживанию фоторецепторов при применении *in vitro* и в ряде моделей на животных [31]. Flaschbarth и соавт. продемонстрировали, что интравитреальное введение стволовых

клеток, секретирующих ГНТФ, стимулирует выживание ганглиозных клеток сетчатки после аксотомии [9]. Аналогичный эффект был получен для клеток, секретирующих цилиарный нейротрофический фактор (ЦНТФ), а совместное действие обоих типов клеток было существенно более выраженным.

Рядом авторов изучалась возможность применения ГНТФ с помощью биodeградируемых микросфер. Чеса-Сасаленга и соавт. в своем исследовании установили, что интравитреальная инъекция микросфер, содержащих ГНТФ, приводит к повышению выживания ганглиозных клеток сетчатки на модели глаукомы у крыс [32]. Garsia-Sarabello и соавт. доказали, что методика инкапсуляции ГНТФ в микросферы обеспечивает его долговременную доставку к структурам глазного дна [33]. Эти многообещающие результаты продемонстрировали, что биodeградируемые микросистемы можно рассматривать в качестве эффективного пути доставки ГНТФ при лечении хронических дегенеративных заболеваний органа зрения. Кроме того, поскольку активное вещество высвобождается вблизи целевых клеток-мишеней, количество повторных применений может быть значительно сокращено.

Для любого нейротрофического фактора важное практическое значение имеет наличие существенной корреляции концентраций во ВПК и СЖ, что позволяет использовать измерение его уровня в СЖ для косвенной оценки содержания во ВПК [34]. Ранее авторами настоящей статьи были выявлены такие корреляции для других нейротрофических факторов – ЦНТФ, нейротрофического фактора головного мозга (НФГМ) и фактора роста нервов (ФРН) [35, 36]. Так, для ЦНТФ коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ) составлял 0,68 ( $p < 0,000$ ), для НФГМ – 0,66 ( $p < 0,000$ ), для ФРН – 0,526 ( $p < 0,000$ ) [35, 36]. Однако в настоящей работе не было выявлено корреляции между содержанием ГНТФ в изученных биологических жидкостях. Вероятно, отсутствие значимых корреляций между уровнями ГНТФ в СЖ, ВПК и СК может быть связано с его более высоким молекулярным весом по сравнению с другими нейротрофинами (35 кДа по сравнению с 27,2 кДа для НФГМ, 22,7 кДа для ЦНТФ и 26 кДа для ФРН), что затрудняет его прохождение через барьерные структуры глаза.

Достаточно много работ посвящено изучению содержания ГНТФ на системном уровне, в частности, в СК [11–17]. Разброс показателей здоровых испытуемых в этих работах весьма велик: от 11,7±3,9 [17] до 689,6±295,8 [16]. Показатели, относительно сопоставимые с полученными в настоящем исследовании, представлены в двух работах: 126,8±50,7 [15] и 112,6±19,7 [14]. Подобный большой разброс показателей, вероятно, связан в первую очередь с использованием тест-систем различных производителей, а также с различиями демографических характеристик испытуемых.

Наиболее важным результатом настоящей работы являются впервые установленные количественные пока-

затели содержания ГНТФ в слезе и ВПК человека. Полученные показатели могут быть использованы в качестве нормативных данных при изучении различных форм патологии зрительно-нервного аппарата. Ранее проводились лишь качественные исследования наличия или отсутствия ГНТФ и его рецепторов. Так, было показано наличие ГНТФ в слезе [37]. Во ВПК ГНТФ не был обнаружен, однако было выявлено наличие его рецепторов: GFR alpha-1, 2, 3, 4 [38].

Настоящая работа имеет ряд ограничений: забор СЖ и ВПК проводили в разные дни; исследовали стимулированную СЖ. Нельзя исключить влияние стресса, связанного с проведением оперативного вмешательства, предоперационной медикаментозной подготовки и анестезиологического пособия на содержание ГНТФ в изучаемых средах. Эти ограничения были вынужденными и не могли быть исключены с учетом характера исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с возрастной катарактой уровень ГНТФ во ВПК относительно невысок: концентрация ГНТФ во ВПК более чем в 2 раза ниже, чем в СК, и почти в 4 раза ниже, чем в СЖ. Значимых корреляций между концентрациями ГНТФ в СЖ, ВПК и СК выявлено не было. Полученные показатели могут быть использованы в качестве нормативных данных при изучении различных форм патологии зрительно-нервного аппарата.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lin LF, Doherty DH, Lile JD, Bektesh S, Collins F. GDNF: a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons. *Science*. 1993;260(5111): 1130–1132. doi: 10.1126/science.8493557
- Allen S, Watson JJ, Shoemark DK, Barua NU, Patel NK. GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration. *Pharmacol Ther*. 2013;138(2): 155–175. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.01.004
- Chen ZY, He ZY, He C, Lu CL, Wu XF. Human glial cell-line-derived neurotrophic factor: a structure-function analysis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;268(3): 692–696. doi: 10.1006/bbrc.2000.2196
- Garbayo E, Ansorena E, Lanciego JL, Blanco-Prieto MJ, Aymeric, MS. Long-term neuroprotection and neurorestoration by glial cell-derived neurotrophic factor microspheres for the treatment of Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2011;26(10): 1943–1947. doi: 10.1002/mds.23793
- Siegel GJ, Chauhan, NB. Neurotrophic factors in Alzheimer's and Parkinson's disease brain. *Brain Res Rev*. 2000;33(2–3): 199–227. doi: 10.1016/s0165-0173(00)00030-8
- Hauck SM, Kinkl N, Deeg CA, Swiatek-de Lange M, Schoffmann S, Ueffing M. GDNF family ligands trigger indirect neuroprotective signaling in retinal glial cells. *Mol Cell Biol*. 2006;26(7): 2746–2757. doi: 10.1128/MCB.26.7.2746-2757.2006
- Xiao JH, Zhang MN. Neuroprotection of retinal ganglion cells with GDNF-Loaded biodegradable microspheres in experimental glaucoma. *Int J Ophthalmol*. 2010;3(3): 189–191. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2010.03.01
- Ejstrup R, Cour M, Voss Kyhn M, Heegaard S, Kiilgaard JF. Effect of glial cell line-derived neurotrophic factor on retinal function after experimental branch retinal Vein Occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(10): 6207–6213. doi: 10.1167/iov.12-10110
- Flachsbarth K, Jankowiak W, Kruszewski K, Helbing S, Bartsch S, Bartsch U. Pronounced synergistic neuroprotective effect of GDNF and CNTF on axotomized retinal ganglion cells in the adult mouse. *Exp Eye Res*. 2018;176: 258–265. doi: 10.1016/j.exer.2018.09.006
- Dulz S, Bassal M, Flachsbarth K, Riecken K, Fehse B, Schlichting S, Bartsch S, Bartsch U. Intravitreal co-administration of GDNF and CNTF confers synergistic and long-lasting protection against injury-induced cell death of retinal ganglion cells in mice. *Cells*. 2020;9(9): 2082. doi: 10.3390/cells9092082
- Straten G, Eschweiler GW, Maetzler W, Laske C, Leyh T. Glial cell-line derived neurotrophic factor (GDNF) concentrations in cerebrospinal fluid and serum of patients

with early Alzheimer's disease and normal controls. *J Alzheimers Dis.* 2009;18(2): 331–337. doi: 10.3233/JAD-2009-1146

12. Tseng PT, Yu Lee, Lin PY. Age-associated decrease in serum glial cell line-derived neurotrophic factor levels in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013;40: 334–339. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.09.009

13. Tang X, Zhou C, Ju Gao, Duan W, Yu M, Xiao W, Zhang X, Dong H, Wang X, Zhang X. Serum BDNF and GDNF in Chinese male patients with deficit schizophrenia and their relationships with neurocognitive dysfunction. *BMC Psychiatry.* 2019;19(1): 254. doi: 10.1186/s12888-019-2231-3

14. Tunca Z, Ozerdem A, Ceylan D, Yalcin Y, Can G, Resmi H, Akan P, Ergor G, Aydemir O, Cagnisiz C, Doyuran K. Alterations in BDNF (brain derived neurotrophic factor) and GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor) serum levels in bipolar disorder. The role of lithium. *J Affect Disord.* 2014;166: 193–200. doi: 10.1016/j.jad.2014.05.012

15. Cardoso TA, Mondin TC, Wiener CD, Marques MB, de Avila Fucolo B, Pinheiro RT, de Souza LD, da Silva RA, Jansen K, Oses JP. Neurotrophic factors, clinical features and gender differences in depression. *Neurochem Res.* 2014;39(8): 1571–1578. doi: 10.1007/s11064-014-1349-4

16. Pallavi P, Sagar R, Mehta M, Sharma S, Subramaniam A, Shamshi F, Sengupta U, Qadri R, Pandey RM, Mukhopadhyay AK. Serum neurotrophic factors in adolescent depression: gender difference and correlation with clinical severity. *J Affect Disord.* 2013;150(2): 415–423. doi: 10.1016/j.jad.2013.04.033

17. Yang Y, Xie B, Ju C, Jin H, Ye X, Yao L, Jia M, Sun Z, Yuan Y. The association of decreased serum GDNF level with hyperglycemia and depression in type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Pract.* 2019;25(9): 951–965. doi: 10.4158/EP-2018-0492

18. Thylefors B, Chylack LT, Konyama K, Sasaki K, Sperduto R, Taylor HR, West S, WHO Cataract Grading Group. A simplified cataract grading system. *Ophthalmic Epidemiol.* 2002;9(2): 83–95. doi: 10.1076/0969.2.83.1523

19. Huston C, Juarez-Colunga E. Guidelines for computing summary statistics for data-sets containing non-detects. *Bullkley Valley Research Center.* 2009.

20. Airaksinen MS, Saarna M. The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value. *Nat Rev Neurosci.* 2002;3(5): 383–394. doi: 10.1038/nrn812

21. Oh-hashi K, Ito M, Tanaka T, Hirata Y, Kiuchi K. Biosynthesis, processing, and secretion of glial cell line-derived neurotrophic factor in astroglial cells. *Mol Cell Biochem.* 2009;323(1–2): 1–7. doi: 10.1007/s11010-008-9958-3

22. Шишкина Т.В., Ведунова М.В., Мищенко Т.А., Мухина И.В. Роль глиально-нейротрофического фактора в функционировании нервной системы (обзор). *СТМ.* 2015;4: 211–220. [Shishkina TV, Vedunova MV, Mishchenko TA, Muchina IV. The role of glial cell line-derived neurotrophic factor in the functioning of the nervous system (review). *Modern technologies in medicine.* 2015;4: 211–220. (In Russ.)] doi: 10.17691/stm2015.7.4.27

23. Matlik K, Voikar V, Vilenius C, Kulesskaya N, Andressoo JO. Two-fold elevation of endogenous GDNF levels in mice improves motor coordination without causing side-effects. *Sci Rep.* 2018;8(1): 11861. doi: 10.1038/s41598-018-29988-1

24. Pertusa M, Garcia-Matas S, Mameri H, Adell A, Rodrigo T, Mallet J, Cristofol R, Sarkis C, Sanfeliu C. Expression of GDNF transgene in astrocytes improves cognitive deficits in aged rats. *Neurobiol Aging.* 2008;29(9): 1366–1379. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.02.026

25. Budni J, Belletini-Santos T, Mina F, Garcez ML, Zugno AI. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. *Aging Dis.* 2015;6(5): 331–341. doi: 10.14336/AD.2015.08.25

26. Sharif M, Noroozian M, Hashemian F. Do serum GDNF levels correlate with severity of Alzheimer's disease? *Neurol Sci.* 2020. doi: 10.1007/s10072-020-04909-1

27. Alberch J, Perez-Navarro E, Canals JM. Neuroprotection by neurotrophins and GDNF family members in the excitotoxic model of Huntington's disease. *Brain Res Bull.* 2002;57(6): 817–822. doi: 10.1016/s0361-9230(01)00775-4

28. Barker RA, Bjorklund A, Gash DM, Whone A, Van Laar A, Kordower JH, Bankiewicz K, Kiebert K, Saarna M, Booms S, Huttunen HJ, Kells AP, Fiandaca MS, Stoessl AJ, Eidelberg D, Federoff H, Voutilainen MH, Dexter DT, Eberling J, Brundin P, Isaacs L, Mursaleen L, Bresolin E, Carroll C, Coles A, Fiske B, Matthews H, Lungu C, Wyse RK, Sturt S, Lang AE. GDNF and Parkinson's Disease: Where next? A summary from a Recent Workshop. *J Parkinsons Dis.* 2020;10(3): 875–891. doi: 10.3233/JPD-202004

29. You L, Kruse FE, Volcker HE. Neurotrophic factors in the human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(3): 692–702.

30. Kretz A, Jacob AM, Tausch S, Straten G, Isenmann S. Regulation of GDNF and its receptor components GFR- $\alpha$ 1, - $\alpha$ 2 and Ret during development and in the mature retino-collicular pathway. *Brain Res.* 2006;1090(1): 1–14. doi: 10.1016/j.brainres.2006.01.131

31. Kolomeyer AM, Zarbin MA. Trophic factors in the pathogenesis and therapy for retinal degenerative diseases. *Surv Ophthalmol.* 2014;59(2): 134–165. doi: 10.1016/j.survophthal.2013.09.004

32. Checa-Casalengua P, Jiang C, Bravo-Osuna I, Tucker BA, Molina-Martinez IT, Young MJ, Herrero-Vanrell R. Retinal ganglion cells survival in a glaucoma model by GDNF/Vit E PLGA microspheres prepared according to a novel microencapsulation procedure. *J Control Release.* 2011;156(1): 92–100. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.06.023

33. Garcia-Caballero C, Prieto-Calvo E, Checa-Casalengua P, Garcia-Martin E, Polo-Llorens V, Garcia-Feijoo J, Molina-Martinez IT, Bravo-Osuna I, Herrero-Vanrell R. Six month delivery of GDNF from PLGA/vitamin e biodegradable microspheres after intravitreal injection in rabbits. *Eur J Pharm Sci.* 2017;103: 19–26. doi: 10.1016/j.ejps.2017.02.037

34. Шпак А.А., Гехт А.Б., Дружкова Т.А., Козлова К.И., Гуляева Н.В. Нейротрофические факторы у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и возрастной катарактой. Сообщение 2. Нейротрофический фактор головного мозга. *Офтальмохирургия.* 2018;4: 46–51. [Shpak AA, Guekht AB, Druzhkova TA, Kozlova KI, Gulyaeva NV. Neurotrophic factors in patients with primary open-angle glaucoma and age-related cataract. Part 2. Brain-derived neurotrophic factor. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2018; 4: 46–51. (In Russ.)] doi: 10.25276/0235-4160-2018-4-46-51

35. Шпак А.А., Гехт А.Б., Дружкова Т.А., Козлова К.И., Гуляева Н.В. Соотношения нейротрофических факторов в слезной жидкости и влаге передней камеры у больных с возрастной катарактой. *Офтальмохирургия.* 2017;1: 16–20. [Shpak AA, Guekht AB, Druzhkova TA, Kozlova KI, Gulyaeva NV. The ratio of neurotrophic factors in the lacrimal fluid and aqueous humor in patients with age-related cataract. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2017;1: 16–20. (In Russ.)] doi: 10.25276/0235-4160-2017-1-16-20

36. Шпак А.А., Гехт А.Б., Дружкова Т.А., Трошина А.А., Гуляева Н.В. Фактор роста нервов у пациентов с возрастной катарактой. *Офтальмохирургия.* 2020;3: 40–44. [Shpak AA, Guekht AB, Druzhkova TA, Troshina AA, Gulyaeva NV. Nerve growth factor in patients with age-related cataract. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2020;3: 40–44. (In Russ.)] doi: 10.25276/0235-4160-2020-3-40-44

37. Sack RA, Conradi L, Krumholz D, Beaton A, Sathe S, Morris C. Membrane array characterization of 80 chemokines, cytokines, and growth factors in open- and closed-eye tears: angiogenin and other defense system constituents. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(4): 1228–1238. doi: 10.1167/iovs.04.0760

38. Chowdhury UR, Madden BJ, Charlesworth MC, Fautsch MP. Proteome analysis of human aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(10): 4921–4931. doi: 10.1167/iovs.10.5531

#### Информация об авторах

**Александр Анатольевич Шпак**, д.м.н., профессор, a\_shpak@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0273-3307>

**Алла Борисовна Гехт**, д.м.н., профессор, <https://orcid.org/0000-0002-1170-6127>

**Татьяна Александровна Дружкова**, к.б.н., <https://orcid.org/0000-0002-5031-1187>

**Анна Алексеевна Трошина**, аспирант, [anna.troshina221B@yandex.ru](mailto:anna.troshina221B@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0218-5139>

**Наталья Валерьевна Гуляева**, д.б.н., профессор, <https://orcid.org/0000-0002-5380-7954>

#### Information about the authors

**Alexander A. Shpak**, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, a\_shpak@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0273-3307>

**Alla B. Guekht**, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, <https://orcid.org/0000-0002-1170-6127>

**Tat'yana A. Druzhkova**, PhD in Biology, <https://orcid.org/0000-0002-5031-1187>

**Anna A. Troshina**, Postgraduate Doctor, [anna.troshina221B@yandex.ru](mailto:anna.troshina221B@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0218-5139>

**Nataliya V. Gulyaeva**, Doctor of Sciences (Biology), Professor, <https://orcid.org/0000-0002-5380-7954>

#### Вклад авторов в работу:

**А.А. Шпак:** существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

**А.Б. Гехт:** существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

**Т.А. Дружкова:** существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, редактирование.

**А.А. Трошина:** существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

**Н.В. Гуляева:** существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

#### Authors' contribution:

**A.A. Shpak:** significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, statistical data processing, writing, editing, final approval of the version to be published.

**A.B. Guekht:** significant contribution to the concept and design of the work, editing, final approval of the version to be published.

**T.A. Druzhkova:** significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, editing.

**A.A. Troshina:** significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, statistical data processing, writing.

**N.V. Gulyaeva:** significant contribution to the concept and design of the work, editing, final approval of the version to be published.

**Финансирование:** Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

**Согласие пациента на публикацию:** Письменного согласия на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.

**Конфликт интересов:** Отсутствует.

**Funding:** The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

**Patient consent for publication:** No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

**Conflict of interest:** There is no conflict of interest.

*Поступила: 17.04.2022*  
*Переработана: 30.05.2022*  
*Принята к печати: 15.08.2022*  
*Originally received: 17.04.2022*  
*Final revision: 30.05.2022*  
*Accepted: 15.08.2022*