Офтальмохирургия. 2022;4: 45–50.
Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2022;4: 45–50.

Научная статья
УДК 577.25:617.7
doi: 10.25276/0235-4160-2022-4-45-50

Нейротрофические факторы у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и возрастной катарактой. Сообщение 3. Глиальный нейротрофический фактор

А.А. Трошина[1], А.А. Шпак[1], А.Б. Гехт[2], Т.А. Дружкова[2], Н.В. Гуляева[3]

[1]*НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва*
[2]*Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва*
[3]*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва*

РЕФЕРАТ

Цель. Изучить содержание глиального нейротрофического фактора (ГНТФ) во влаге передней камеры (ВПК), слезной жидкости (СЖ) и сыворотке крови (СК) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и возрастной катарактой. **Материал и методы.** Проведено комплексное обследование группы пациентов с ПОУГ в сочетании с возрастной катарактой. В качестве группы сравнения были взяты обследованные ранее пациенты с возрастной катарактой. Изучено содержание ГНТФ в СЖ, ВПК и СК. Забор стимулированной СЖ проводили пипеточным дозатором в день перед операцией, ВПК и СК – во время операции факоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы. Концентрацию ГНТФ в указанных биологических жидкостях определяли методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** В начальных стадиях ПОУГ (1–2-я стадия по классификации Mills с соавт., 2006) отмечалось резкое снижение уровня ГНТФ во всех изученных биологических жидкостях, особенно выраженное во ВПК и СЖ – примерно в 2 раза ($P<0,001$); снижение в СК составляло в среднем менее 20% ($P<0,05$). В 3–4-й стадиях показатели ГНТФ последовательно повышались, при этом уровень ГНТФ в СЖ и ВПК оставался достоверно сниженным в сравнении с пациентами без глаукомы. Была выявлена обратная корреляция содержания ГНТФ в СЖ и СК с периметрическим индексом VFI, а также прямая корреляция уровней ГНТФ в СК и ВПК. **Заключение.** У пациентов с ПОУГ выявлено существенное снижение содержания ГНТФ во ВПК, СЖ и СК в начальных стадиях заболевания и несколько менее выраженное во ВПК и СЖ в последующих стадиях. По мере развития заболевания наблюдается постепенное повышение концентрации ГНТФ во ВПК и СЖ, тем не менее уровень ГНТФ в данных средах остается достоверно сниженным относительно пациентов без глаукомы. Установлена обратная корреляция содержания ГНТФ в СЖ и СК с периметрическим индексом VFI, а также прямая корреляция уровней ГНТФ в СК и ВПК.

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

Для цитирования: Трошина А.А., Шпак А.А., Гехт А.Б., Дружкова Т.А., Гуляева Н.В. Нейротрофические факторы у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и возрастной катарактой. Сообщение 3. Глиальный нейротрофический фактор. Офтальмохирургия. 2022;4: 45–50. doi: 10.25276/0235-4160-2022-4-45-50
Автор, ответственный за переписку: Анна Алексеевна Трошина, anna.troshina221B@yandex.ru

ABSTRACT

Original article

Neurotrophic factors in patients with primary open-angle glaucoma and age-related cataract. Part 3. Glial-derived neurotrophic factor

A.A. Troshina[1], A.A. Shpak[1], A.B. Guekht[2], T.A. Druzhkova[2], N.V. Gulyaeva[3]

[1] *The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russian Federation*
[2] *Moscow Research and Clinical Center for Neuropsychiatry of the Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russian Federation*
[3] *Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation*

Purpose. To evaluate content of glial-derived neurotrophic factor (GDNF) in the aqueous humor (AH), lacrimal fluid (LF), and blood serum (BS) in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) and age-related cataract. **Material and methods.** A comprehensive examination

© Трошина А.А., Шпак А.А., Гехт А.Б., Дружкова Т.А., Гуляева Н.В., 2022

CC BY 4.0

of a group of patients with POAG in combination with age-related cataract was carried out. As a comparison group, previously examined patients with age-related cataract were taken. The content of GDNF in the LF, AH and BS was studied in all patients. Collection of stimulated LF was performed with a pipette dispenser 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.** At the early stages of POAG (stages 1–2 according to classification by Mills et al, 2006) there was a significant decrease in the level of GDNF in all studied biological fluids, especially pronounced in the AH and LF – about 2 times (P <0.001); the decrease of GDNF in the BS was less than 20% (P <0.05). In stages 3-4, the GDNF levels consistently increased; the levels of GDNF in the LF and AH remained significantly reduced in comparison with patients without glaucoma. An inverse correlation with the perimetric index VFI was found for the content of GDNF in LF and BS; a direct correlation was found between the GDNF levels in BS and AH. **Conclusion.** In patients with POAG, a significant decrease of GDNF content in the LF, AH and BS was revealed, especially in the early stages of the disease. In subsequent stages, reduction of GDNF levels in the AH and LF was consistently less significant. With the disease progression, there is a gradual increase in the concentration of GDNF in the AH and LF; nevertheless, the level of GDNF in these fluids remains significantly reduced compared to patients without glaucoma. An inverse correlation with the perimetric index VFI was found for the content of GDNF in LF and BS, as well as a direct correlation of GDNF levels in the BS and AH.

Key words: *glial-derived neurotrophic factor, primary open-angle glaucoma, age-related cataract, lacrimal fluid, aqueous humor, blood serum* ■

For quoting: Troshina A.A., Shpak A.A., Guekht A.B., Druzhkova T.A., Gulyaeva N.V. Neurotrophic factors in patients with primary open-angle glaucoma and age-related cataract. Part 3. Glial-derived neurotrophic factor. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2022;4: 45–50.
doi: 10.25276/0235-4160-2022-4-45-50
Corresponding author: Anna A. Troshina, anna.troshina221B@yandex.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время все большее внимание привлекают исследования нейротрофических факторов как возможных терапевтических агентов в лечении нейродегенеративных заболеваний.

Глаукома, являясь ведущей причиной необратимой слепоты во всем мире, на данный момент рассматривается как многофакторное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей дегенерацией ганглиозных клеток сетчатки [1, 2, 3].

Глиальный нейротрофический фактор (ГНТФ) – один из большого числа нейротрофинов, оказывает влияние на сохранение жизнедеятельности нейронов как центральной, так и периферической нервной системы [4, 5].

Немало исследований ГНТФ было проведено у пациентов с неврологической патологией, в частности, при некоторых нейродегенеративных заболеваниях: болезни Паркинсона, Альцгеймера и др. [6, 7, 8, 9]

Вместе с тем в офтальмологии ГНТФ изучался преимущественно на экспериментальных моделях, на которых была установлена нейропротекторная роль данного нейротрофина в отношении поврежденных ганглиозных клеток сетчатки [10, 11, 12, 13].

Что касается клинических исследований, в литературе представлены крайне немногочисленные данные о содержании ГНТФ в глазу человека: был установлен факт наличия ГНТФ в слезной жидкости (СЖ) [14], а также обнаружены рецепторы ГНТФ во влаге передней камеры (ВПК) [15]. Отсутствуют данные об уровне ГНТФ у пациентов с глаукомой.

ЦЕЛЬ

Изучение содержания ГНТФ в СЖ, ВПК и сыворотке крови (СК) пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и возрастной катарактой.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Была выполнена комплексная клинико-лабораторная диагностика 30 пациентов (30 глаз) с ПОУГ, сочетающейся с возрастной катарактой (основная группа). В качестве группы сравнения были взяты 47 пациентов с возрастной катарактой (47 глаз), составившие материал опубликованной ранее статьи [16]. Набор пациентов основной, так же, как и ранее группы сравнения, осуществляли сплошным методом, у каждого испытуемого в анализ включали только один глаз. Критериями включения были возраст старше 55 лет, длина переднезадней оси глаза (ПЗО) менее 26 мм, истинное внутриглазное давление в период обследования не выше 21 мм рт. ст. Критериями исключения служили серьезная сопутствующая соматическая и офтальмологическая патология, рефракционные нарушения высоких степеней, офтальмологические вмешательства в последние 3 мес.

Диагноз ПОУГ устанавливали по результатам комплексного обследования, включавшего наряду с традиционными методами компьютерную периметрию на приборе Humphrey Field Analyzer II (Carl Zeiss Meditec Inc.) и спектральную оптическую когерентную томографию на аппарате Cirrus HD-OCT 5000 (Carl Zeiss Meditec Inc.).

Стадию ПОУГ определяли по данным исследования центрального поля зрения по программе «24-2 SITA Standard» согласно классификации Mills и соавт. [17], в которой далеко зашедшая стадия разделяется на две с выделением стадии тяжелой глаукомы. При выраженном помутнении хрусталика углубленное исследование проводили после операции.

Всем пациентам была выполнена факоэмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы по стандартной методике; интра- и послеоперационные осложнения отсутствовали.

Забор стимулированной СЖ производили в объеме 100–200 мкл из нижнего конъюнктивального свода с помощью пипеточного дозатора в день перед операцией, ВПК и СК – во время операции. Определение концентрации ГНТФ в изучаемых биологических жидкостях 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±σ, где M – среднее арифметическое, σ – среднеквадратическое отклонение. Сравнение количественных признаков в двух группах выполняли с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок, в трех группах – методом однофакторного дисперсионного анализа с последующим попарным сравнением с использованием критерия Тьюки для коррекции эффекта множественных сравнений. Соотношения между концентрациями ГНТФ в изучаемых биологических жидкостях и периметрическим индексом VFI оценивали путем корреляционного анализа по Пирсону. Статистически значимым считали уровень $P<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст больных ПОУГ составил 73,9±7,0 года (от 57 до 89 лет), из них 9 мужчин и 21 женщина, что не отличалось от данных группы сравнения (средний возраст 74,0±7,4 года, от 57 до 88 лет, из них 17 мужчин и 30 женщин). Длина ПЗО в обеих группах также не различалась: 23,05±0,85 (21,43–25,01) мм у пациентов с ПОУГ против 23,37±0,76 (21,9–25,1) мм в группе сравнения. У 5 больных была установлена 1-я стадия, у 8 – 2-я, у 5 – 3-я и у 12 – 4-я стадия ПОУГ.

Было выполнено сравнение содержания ГНТФ в различных биологических жидкостях у пациентов с катарактой без и в сочетании с ПОУГ *(табл.)*. В *таблице* представлены также изменения изученных показателей в зависимости от стадии глаукоматозного процесса. Ввиду небольшого объема материала были объединены пациенты с 1–2-й и 3–4-й стадиями заболевания.

Как видно из *таблицы*, в основной группе отмечалось существенное снижение концентрации ГНТФ во всех изучаемых биологических жидкостях. Наиболее резкое снижение ГНТФ было выявлено в СЖ и ВПК; в СК концентрация ГНТФ была снижена только у больных с ПОУГ 1–2-й стадии.

Наибольший интерес представляет динамика показателей ГНТФ у больных с ПОУГ по мере утяжеления заболевания. Особенно выраженное снижение уровня ГНТФ во всех изученных биологических жидкостях отмечалось в начальных стадиях ПОУГ. При этом наиболее резкое снижение – примерно в 2 раза – демонстрировали средние уровни ГНТФ в СЖ и ВПК, снижение в СК составляло в среднем менее 20%. В последующих стадиях все показатели несколько повышались по отношению к начальным стадиям ПОУГ (достоверно только для СК), при этом уровень ГНТФ в СЖ и ВПК оставался достоверно сниженным в сравнении с пациентами без глаукомы.

Выявленные особенности изменений содержания ГНТФ в изучаемых биологических жидкостях подтверждались также их отрицательной корреляцией с периметрическим индексом VFI: для СЖ коэффициент корреляции Пирсона $r=-0,4653$ ($P=0,010$), для СК $r=-0,399$ ($P=0,029$) *(рис.)*. Для уровня ГНТФ во ВПК была выявлена только недостоверная тенденция к отрицательной корреляции ($r=-0,289$, $P=0,122$).

Методом корреляционного анализа у больных ПОУГ выявлена также достоверная корреляция уровней ГНТФ в СК и ВПК: $r=0,468$ ($P=0,009$), корреляций с концентрацией фактора в СЖ обнаружено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе впервые представлены данные об изменениях содержания ГНТФ в СЖ, ВПК и СК у больных ПОУГ, сочетанной с возрастной катарактой, на различных стадиях заболевания. Ранее при сравнении больных с катарактой и здоровых испытуемых авторами настоящей статьи было установлено, что возрастная катаракта не оказывает существенного влияния на концентрации в СЖ и СК двух других нейротрофинов: цилиарного нейротрофического фактора (ЦНТФ) [18] и нейротрофического фактора головного мозга (НФГМ) [19], что предположительно связано с отсутствием выраженных воспалительных и иммунных изменений при данной патологии. Учитывая эти результаты, для ГНТФ сравнение его содержания в СЖ и СК у больных с катарактой и здоровых лиц не проводилось.

В рамках данного исследования было впервые установлено, что у пациентов с ПОУГ в начальных стадиях (1–2-я стадии по классификации Mills и соавт., 2006) отмечается наиболее выраженное снижение концентра-

Таблица

Концентрация глиального нейротрофического фактора (ГНТФ) в изучаемых биологических жидкостях (пг/мл) у больных с катарактой без и в сочетании с ПОУГ, M±σ (Мин-Макс)

Table

Concentration of Glial-derived neurotrophic factor (GDNF) in the studied biological fluids (pg/ml) in patients with cataract, without and in combination with POAG, M±σ (Min-Max)

№	Группа Group	СЖ LF	ВПК AH	СК BS
1	Основная группа Main group ПОУГ 1–2* POAG 1–2* (n=13)	176,1±99,2 (60,5–385,0)	40,0±25,7 (4,4–77,4)	164,9±42,5 (106,4–230,4)
2	Основная группа Main group ПОУГ 3–4* POAG 3–4* (n=17)	257,7±90,5 (141,4–487,2)	51,1±34,7 (4,4–106,6)	216,6±55,3 (149,6–316,6)
3	Группа сравнения Comparison group (n=47)	343,6±133,7** (172,8–683,0)	88,9±46,9 (2,0–212,5)	201,1±44,6 (103,2–287,2)
	P***	<0,000	<0,000	0,012
	P1–3	<0,000	0,001	0,042
	P2–3	0,037	0,006	–
	P1–2	–	–	0,010

Примечания: * Стадии ПОУГ определялись согласно классификации Mills с соавт., 2006 [17].
** Для СЖ в группе сравнения n=46.
*** Однофакторный дисперсионный анализ.
СЖ – слезная жидкость; ВПК – влага передней камеры; СК – сыворотка крови.

Notes: * POAG stages were determined according to the classification of Mills et al., 2006 [17].
** For LF in the control group n=46.
*** ANOVA.
LF – lacrimal fluid; AH – aqueous humor; BS – blood serum.

ции ГНТФ во всех изученных биологических жидкостях, особенно в СЖ и ВПК. В более продвинутых 3–4-й стадиях заболевания уровни ГНТФ в СЖ и ВПК несколько (недостоверно) повышаются, не достигая нормальных значений. Достоверно увеличивается и нормализуется только содержание ГНТФ в СК.

По данным, полученным ранее авторами настоящей статьи, сходную динамику демонстрировал другой нейротрофин, НФГМ, содержание которого в изученных биологических жидкостях максимально снижалось в начальной стадии ПОУГ, а затем повышалось, не достигая нормальных значений [19].

Сложно судить, является ли выявленное снижение уровня ГНТФ и НФГМ в начальных стадиях ПОУГ одной из причин или следствием возникновения заболевания. В любом случае можно утверждать, что нейротрофические факторы и, в частности ГНТФ, являются важными звеньями патогенеза ПОУГ и требуют дальнейшего углубленного изучения.

Повышение уровней ГНТФ и НФГМ в более продвинутых стадиях ПОУГ, вероятно, может быть обусловлено наличием компенсаторных механизмов восстановления, которые начинают действовать только на поздних стадиях нейродегенерации. Существование подобных механизмов было предположено в исследованиях, оценивающих уровни нейротрофинов в сыворотке крови пациентов с болезнью Альцгеймера [19, 21, 21, 22].

Более того, в недавнем исследовании Sharif и соавт. [24] была установлена достоверная корреляция между уровнем ГНТФ в сыворотке крови и тяжестью дегенеративного процесса при болезни Альцгеймера, а также когнитивными нарушениями.

Следует отметить несомненную нейропротекторную роль ГНТФ в отношении поврежденных ганглиозных клеток сетчатки, что было подтверждено рядом экспериментальных работ [10, 11, 12, 13]. Так, в работе Flaschbarth и соавт. [12] было установлено, что введение стволовых клеток, секретирующих ГНТФ и ЦНТФ, увели-

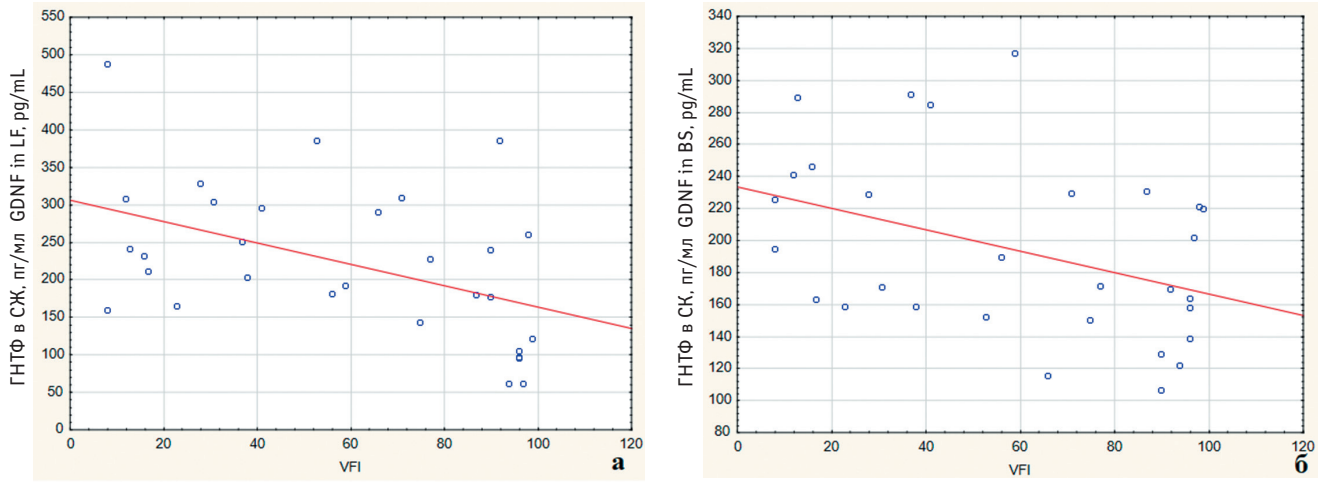


Рис. Зависимость содержания глиального нейротрофического фактора (ГНТФ) в слезной жидкости (СЖ) (а) и сыворотке крови (СК) (б) от периметрического индекса VFI у больных основной группы

Fig. The dependence of glial-derived neurotrophic factor (GDNF) in the lacrimal fluid (LF) (a) and blood serum (BS) (б) on the perimetric index VFI in patients of the main group

чивает выживаемость ганглиозных клеток сетчатки после аксотомии. Аналогичный эффект был отмечен в работе Dulz и соавт. [13].

Все больше исследований направлено на изучение вопросов доставки ГНТФ к структурам заднего отрезка глаза: в нескольких работах рассматривалась возможность его применения в форме биодеградируемых микросфер, вводимых путем интравитреальной инъекции [11, 25]. Garsia-Carabello и соавт. [26] было продемонстрировано, что подобная методика обеспечивает пролонгированное нейропротекторное действие в отношении ганглиозных клеток сетчатки на моделях глаукомы. Таким образом, результаты экспериментальных работ позволяют предположить, что ГНТФ обладает высоким терапевтическим потенциалом в отношении заболеваний заднего отрезка глаза.

Изменения уровней ГНТФ в изученных биологических жидкостях по мере развития глаукомы, установленные в настоящем исследовании, вероятно, являются отражением прогрессирующего нейродегенеративного процесса, который сопровождает течение ПОУГ. Изучение ГНТФ у пациентов с глаукомой представляет большой интерес и в дальнейшем может оказаться полезным в разработке новых терапевтических стратегий лечения данного заболевания, в частности, путем использования ГНТФ в целях нейропротекции. Необходимы также дальнейшие исследования для оценки роли ГНТФ в качестве потенциального биомаркера глаукомы.

Настоящая работа имеет ряд ограничений. Для исследования использовали стимулированную СЖ, что, вероятно, могло оказать влияние на уровень ГНТФ. Забор ВПК и СК проводили во время хирургического вмешательства, в связи с чем нельзя исключить влияние стресса, а также предоперационной медикаментозной подготовки и анестезиологического пособия на содержание ГНТФ в исследуемых жидкостях. Относительно небольшое количество пациентов с ПОУГ не позволило более детально изучить изменения уровней ГНТФ по стадиям ПОУГ, что будет сделано по мере дальнейшего накопления материала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ПОУГ выявлено существенное снижение содержания ГНТФ во ВПК, СЖ и СК, в 1–2-й стадиях заболевания (по классификации Mills и соавт., 2006) и несколько менее выраженное во ВПК и СЖ в 3–4-й стадиях. По мере развития заболевания наблюдается постепенное повышение концентрации ГНТФ во ВПК и СЖ, тем не менее уровень ГНТФ в данных средах остается достоверно сниженным относительно пациентов без глаукомы. Установлена обратная корреляция содержания ГНТФ в СЖ и СК с периметрическим индексом VFI, а также прямая корреляция уровней ГНТФ в СК и ВПК. Выявленные закономерности могут способствовать разработкам новых подходов в диагностике и лечении ПОУГ, основанных на изучении роли нейротрофических факторов в патогенезе заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol. 2006; 90(3): 262–267. doi: 10.1136/bjo.2005.081224
2. Quigley HA. Neuronal death in glaucoma. Prog Retin Eye Res. 1999; 18(1): 39–57 doi: 10.1016/s1350-9462(98)00014-7
3. Weinreb R. Primary open-angle glaucoma. Lancet. 2004; 363(9422): 1711–1720. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16257-0

4. Гомазков О.А. Старение мозга и нейротрофическая терапия. М.: Издательство «ИКАР»; 2011. [Gomazkov OA. Brain aging and neurotrophic therapy. M.: Izdatel'stvo «IKAR»; 2011. (In Russ.)]
5. Buj-Bello A, Buchman VL, Horton A, Rosenthal A, Davies AM. GDNF is an age-specific survival factor for sensory and autonomic neurons. Neuron. 1995; 15(4): 821–828. doi: 10.1016/0896-6273(95)90173-6
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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. [Shpak AA, Guekht AB, Druzhkova TA, Troshina AA, Gulyaeva NV. Glial cell line-derived neurotrophic factor in patients with age-related cataract. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2022;3: 8–12. (In Russ.)]
17. Mills RP, Budenz DL, Lee PP et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. Am J Ophthalmol. 2006; 141(1): 24–30. doi: 10.1016/j.ajo.2005.07.044
18. 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 1. Цилиарный нейротрофический фактор. Офтальмохирургия. 2018;3: 41–45. [Shpak AA, Guekht AB, Druzhkova TA, Kozlova KI, Gulyaeva NV. Neurotrophic factors in patients with primary open-angle glaucoma and age-related cataract. Part 1. Ciliary neurotrophic factor. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2018;3: 41–45. (In Russ.)]. doi: 10.25276/0235-4160-2018-3-41-45
19. 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
20. Laske C, Stransky E, Leyhe T, Eschweiler GW, Wittorf A, Richartz E et al. Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease. J Neural Transm (Vienna). 2006;113(9): 1217–1224. doi: 10.1007/s00702-005-0397-y
21. Faria MC, Goncalves GS, Rocha NP, Moraes EN, Bicalho MA, Gualberto Cintra MT et al. Increased plasma levels of BDNF and inflammatory markers in Alzheimer's disease. J Psychiatr Res. 2014;53: 166–172. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.01.019
22. Angelucci F, Spalletta G, di Iulio F, Ciaramella A, Salani F, Colantoni L et al. Alzheimer's disease (AD) and Mild Cognitive Impairment (MCI) patients are characterized by increased BDNF serum levels. Curr Alzheimer Res. 2010;7(1): 15–20. doi: 10.2174/156720510790274473
23. Durany N, Michel T, Kurt J, Cruz-Sanchez FF, Cervas-Navarro J, Riederer P. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 levels in Alzheimer's disease brains. Int J Dev Neurosci. 2000;18(8): 807–813.
24. 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
25. 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
26. 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/Vit E biodegradable microspheres after intravitreal injection in rabbits. Eur J Pharm Sci. 2017;103: 19–26. doi: 10.1016/j.ejps.2017.02.037

Информация об авторах
Анна Алексеевна Трошина, аспирант, anna.troshina221B@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-0218-5139
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
Наталья Валерьевна Гуляева, д.б.н., профессор, https://orcid.org/0000-0002-5380-7954

Information about the authors
Anna A. Troshina, PhD student, anna.troshina221B@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-0218-5139
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
Natal'ya V. Gulyaeva, Doctor of Sciences in Biology, Professor, https://orcid.org/0000-0002-5380-7954

Вклад авторов в работу:
А.А. Трошина: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, написание текста.
А.А. Шпак: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, статистическая обработка данных, написание текста, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.
А.Б. Гехт: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.
Т.А. Дружкова: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, редактирование.
Н.В. Гуляева: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Authors' contribution:
A.A. Troshina: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, writing.
A.A. Shpak: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, writing, final approval of the version to be published.
A.B. Guekht: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, 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.
N.V. Gulyaeva: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, 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: 27.05.2022
Переработана: 30.09.2022
Принята к печати: 25.10.2022

Originally received: 27.05.2022
Final revision: 30.09.2022
Accepted: 25.10.2022