TGF- β ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ
TGF- β IN DIABETIC RETINOPATHY

10.46235/1028-7221-16613-SIO

**СИСТЕМНЫЙ ДИСБАЛАНС ИЗОФОРМ TGF- β У ПАЦИЕНТОВ С
РАЗЛИЧНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ
РЕТИНОПАТИИ**

Ручкин М. П. ^{1, 2},

Маркелова Е. В. ¹,

Федяшев Г. А. ^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский Государственный Медицинский Университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

² ООО «Приморский Центр микрохирургии глаза».

**SYSTEMIC IMBALANCE OF TGF- β ISOFORMS IN PATIENTS WITH
VARIOUS MANIFESTATIONS OF DIABETIC RETINOPATHY**

Ruchkin M. P.^{a, b},

Markelova E. V.^a,

Fedyashev G. A.^{a, b}

^a Pacific State Medical University.

^b Primorsky Eye Microsurgery center.

Резюме

Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) – это группа схожих по структуре многофункциональных регуляторных белков, проявляющих плеiotропность в различных тканях организма. Учитывая, что изоформы TGF- β проявляют тропность к различным клеткам, а при диабетической ретинопатии одновременно могут реализовываться как нейродегенеративный процесс, так и повреждение микрососудов, считаем, что изучение содержания TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3 у пациентов с различными проявлениями диабетической ретинопатии (ДР) является актуальным. Цель исследования – определить уровни TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3 в сыворотке крови у пациентов с нейродегенеративными и сосудистыми проявлениями диабетической ретинопатии на фоне сахарного диабета 2 типа. В исследовании приняли участие 80 пациентов с диагнозом сахарный диабет 2 типа и 30 практически здоровых добровольцев. На основании офтальмоскопии и оптической когерентной томографии (ОКТ) пациенты с сахарным диабетом 2 типа были разделены на 4 группы: 1 группа (n=12) – пациенты без сосудистых симптомов ДР на глазном дне и без ОКТ-признаков нейродегенерации сетчатки; 2 группа (n=28) – пациенты без сосудистых симптомов ДР на глазном дне и наличием ОКТ-признаков нейродегенерации сетчатки; 3 группа (n=10) – пациенты с сосудистыми симптомами непролиферативной ДР и без ОКТ-признаков нейродегенерации сетчатки; 4 группа (n=30) – пациенты с сосудистыми симптомами непролиферативной ДР и наличием ОКТ-признаков нейродегенерации сетчатки. Сывороточное содержание TGF- β 1 во всех группах было в пределах референсных значений на протяжении всего исследования. Сывороточная концентрация TGF- β 2 во всех группах была выше в сравнении с контрольной группой. Содержание TGF- β 3 в сыворотке крови пациентов с нейродегенеративными проявлениями диабетической ретинопатии (2 и 4 группы) был достоверно ниже референсных значений. Более выраженный дефицит отмечался в 4 группе, пациенты которой имели как сосудистые, так и нейродегенеративные признаки ДР. Представленное исследование показало наличие системного дисбаланса уровней TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3 при сосудистых и нейрональных проявлениях диабетической ретинопатии. Полученные результаты подтверждают данные о том, что изменение продукции цитокинов из семейства TGF- β при одном патологическом процессе может иметь разнонаправленный характер.

Ключевые слова: трансформирующий фактор роста, диабетическая ретинопатия, сахарный диабет, нейродегенерация.

Abstract

Transforming growth factor- β (TGF- β) is a group of structurally similar multifunctional regulatory proteins that exhibit pleiotropy in various tissues of the body. Considering that TGF- β isoforms show tropism to various cells, and in diabetic retinopathy both a neurodegenerative process and damage to microvessels can be simultaneously realized, we believe that the study of the content of TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3 in patients with various manifestations of diabetic retinopathy (DR) is relevant. The aim of the study was to determine the levels of TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3 in the blood serum in patients with neurodegenerative and vascular manifestations of diabetic retinopathy against the background of type 2 diabetes mellitus. The study involved 80 patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus and 30 healthy volunteers. Based on ophthalmoscopy and optical coherence tomography (OCT), patients with type 2 diabetes mellitus were divided into 4 groups: Group 1 (n=12) – patients without vascular symptoms of fundus DR and without OCT signs of retinal neurodegeneration; Group 2 (n=28) – patients without vascular symptoms of fundus DR and the presence of OCT signs of retinal neurodegeneration; Group 3 (n=10) – patients with vascular symptoms of non-proliferative DR and without OCT signs of retinal neurodegeneration; Group 4 (n=30) – patients with vascular symptoms of non-proliferative DR and the presence of OCT signs of retinal neurodegeneration. The serum content of TGF- β 1 in all groups was within the reference values throughout the study. The serum concentration of TGF- β 2 in all groups was higher in comparison with the control group. The content of TGF- β 3 in the blood serum of patients with neurodegenerative manifestations of diabetic retinopathy (groups 2 and 4) was significantly lower than the reference values. A more pronounced deficiency was observed in group 4. whose patients had both vascular and neurodegenerative signs of DR. The presented study showed the presence of a systemic imbalance in the levels of TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3 in vascular and neuronal manifestations of diabetic retinopathy. The results obtained confirm the data that changes in the production of cytokines from the TGF- β family in one pathological process can be multidirectional.

Keywords: transforming growth factor, diabetic retinopathy, diabetes mellitus, neurodegeneration.

1 Введение

Трансформирующий фактор роста-β (TGF-β) – это группа схожих по структуре многофункциональных регуляторных белков, проявляющих плеiotропность в различных тканях организма [8]. Среди основных функций TGF-β можно выделить следующие: влияние на деление, дифференцировку и выживание клеток, участие в морфогенезе, ангиогенезе, ремоделировании тканей и воспалении, поддержание гомеостаза [4]. Основными представителями суперсемейства TGF-β являются три изоформы TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3, которые, несмотря на схожую структуру, при различных патологических и физиологических процессах реализуют неодинаковые эффекты [8].

Диабетическая ретинопатия (ДР) – многокомпонентное, нейромикрососудистое, специфическое поражение сетчатки глазного яблока, возникающее у пациентов с сахарным диабетом [1]. Патогенез диабетического повреждения микрососудов и нервных клеток сетчатки является сложным и мультифакторным, в котором нарушение баланса между различными биологически активными молекулами играет ключевую роль [2].

Учитывая, что изоформы TGF-β проявляют тропность к различным клеткам, а при диабетической ретинопатии одновременно могут реализовываться как нейродегенеративный процесс, так и повреждение микрососудов, считаем, что изучение содержания TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3 у пациентов с различными проявлениями диабетической ретинопатии является актуальным.

Цель исследования – определить уровни TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3 в сыворотке крови у пациентов с нейродегенеративными и сосудистыми проявлениями диабетической ретинопатии на фоне сахарного диабета 2 типа.

2 Материал и методы

В соответствии с запланированным дизайном (одобрен локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России протокол №4 от 16.12.2019) и критериями включения/исключения, в исследовании приняли участие 80 пациентов с диагнозом сахарный диабет 2 типа и 30 практически здоровых добровольцев. Лицам контрольной и основной групп был проведен стандартный офтальмологический осмотр и обследование на оптическом когерентном томографе RTvue-100 (Optovue, USA). Средний возраст пациентов основной группы составил 60,8 (54; 68) года, медиана длительности сахарного диабета равнялась 6,5 (3,25; 10) лет, все пациенты наблюдались у врача-эндокринолога, контроль гликемии осуществляли при помощи пероральных сахароснижающих препаратов. Клинико-инструментальное обследование контрольной группы не выявило патологических изменений органа зрения. На основании офтальмоскопии и оптической когерентной томографии (ОКТ) пациенты с сахарным диабетом 2 типа были разделены на 4 группы: 1 группа (n=12) – пациенты без сосудистых симптомов ДР на

42 глазном дне и без ОКТ-признаков нейродегенерации сетчатки; 2 группа (n=28)
43 – пациенты без сосудистых симптомов ДР на глазном дне и наличием ОКТ-
44 признаков нейродегенерации сетчатки; 3 группа (n=10) – пациенты с
45 сосудистыми симптомами непролиферативной ДР и без ОКТ-признаков
46 нейродегенерации сетчатки; 4 группа (n=30) – пациенты с сосудистыми
47 симптомами непролиферативной ДР и наличием ОКТ-признаков
48 нейродегенерации сетчатки.

49 Всем участникам исследования при первичном осмотре проводился забор
50 венозной крови с последующим центрифугированием для получения
51 сыворотки. Определение концентрации TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3 в сыворотке
52 крови проводили при помощи ИФА-анализатора (Multiscan, Finland) и
53 специфических реактивов компании R&D Diagnostics Inc. (USA), значения
54 выражали в нг/мл или пг/мл. По истечении 6 месяцев пациенты основной
55 группы были приглашены на повторное клинико-инструментальное и
56 лабораторное обследование.

57 Статистический анализ результатов проводили при помощи программы SPSS
58 Statistics v. 23 (IBM, USA). Результаты представляли в виде медиан (Me),
59 нижнего (Q25) и верхнего (Q75) квартилей. Использовали непараметрические
60 критерии, различия между группами считали значимыми при $p < 0,05$.

61 **3 Результаты и обсуждение**

62 Показатели сывороточного уровня изоформ TGF- β представлены в таблице 1.

63 Сывороточное содержание TGF- β 1 во всех группах было в пределах
64 референсных значений на протяжении всего исследования. В
65 экспериментальных исследованиях показано, что данная изоформа TGF- β
66 принимает участие в эмбриогенезе, васкулогенезе, гематопоезе и подавлении
67 воспалительных реакций [8]. Однако существуют данные, показывающие роль
68 TGF- β 1 в модификации функциональной активности микроглии сетчатки,
69 которая заключается в подавлении их трансформации в M1 фенотип [6]. Н.
70 Chen с соавт. (2020) в своей работе продемонстрировали способность TGF- β 1
71 повышать резистентность ганглиозных клеток сетчатки в условиях
72 гипергликемии [4]. Таким образом, TGF- β 1, хотя и не является ведущей
73 изоформой данного семейства в глазном яблоке, но учитывая его свойства
74 можно предположить, что уровень TGF- β 1, сравнимый с контролем, является
75 недостаточным в условиях сахарного диабета, что может играть роль в
76 развитии диабетической ретинопатии.

77 Сывороточная концентрация TGF- β 2 во всех группах была выше в сравнении
78 с контрольной группой. Эта изоформа TGF- β , чаще других обнаруживается в
79 нервной системе и органах чувств, как при физиологических состояниях, так
80 и при патологических процессах [8]. Некоторые авторы зафиксировали
81 высокие концентрации TGF- β 2 в стекловидном теле у пациентов с

82 пролиферативной диабетической ретинопатией, что, возможно, связано с его
83 пролиферативной и фибринопластической активностью [3,5]. Также показана
84 важная способность этого ростового фактора стимулировать секрецию
85 нейротрофических факторов, которые играют ключевую роль в поддержании
86 жизнедеятельности нейронов [4]. Вероятно, повышение TGF- β 2 у пациентов с
87 сахарным диабетом можно расценивать, как компенсаторный ответ на
88 хроническое воспаление, однако перманентно высокий системный уровень
89 данного цитокина способен приводить к гиперактивации иммунных клеток и
90 усугублять течение диабетической ретинопатии.

91 Содержание TGF- β 3 в сыворотке крови пациентов с нейродегенеративными
92 проявлениями диабетической ретинопатии (2 и 4 группы) был достоверно
93 ниже референсных значений. Более выраженный дефицит отмечался в 4
94 группе, пациенты которой имели как сосудистые, так и нейродегенеративные
95 признаки ДР. Выявленную закономерность можно объяснить тем, что
96 снижение уровня TGF- β 3 может приводить к уменьшению секреции
97 нейротрофических факторов, что стимулирует нейродегенеративный процесс
98 [4]. Ранее была установлена способность этого цитокина предотвращать
99 повреждение сосудистой стенки у больных сахарным диабетом через
100 угнетение секреции плацентарного фактора роста и фактора роста эндотелия
101 сосудов [8]. Таким образом дефицит TGF- β 3 может потенцировать развитие
102 микрососудистых и нейрональных проявлений ДР.

103 4 Выводы

104 Изучение вклада различных иммунных факторов в патогенез диабетической
105 ретинопатии является неотъемлемой частью поиска фундаментальных основ
106 сахарного диабета и его осложнений. Представленное исследование показало
107 наличие системного дисбаланса уровней TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3 при
108 сосудистых и нейрональных проявлениях диабетической ретинопатии.
109 Полученные результаты подтверждают данные о том, что изменение
110 продукции цитокинов из семейства TGF- β при одном патологическом
111 процессе может иметь разнонаправленный характер. Требуется изучение
112 локальных уровней исследуемых ростовых факторов у пациентов с
113 различными проявлениями диабетической ретинопатии на ранних и поздних
114 стадиях.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Содержание TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3 в сыворотке крови пациентов групп 1-4 и у лиц контрольной группы (TGF- β 1- нг/мл, TGF- β 2, TGF- β 3- пг/мл).

Table 1. TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3 in the serum of patients of groups 1-4 and in control patients (TGF- β 1-ng/ml, TGF- β 2, TGF- β 3-pg/ml).

Изоформа TGF- β , TGF- β Isoform Me (Q25-Q75)	Контрольная группа, Control group	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	Группа 4 Group 4
TGF- β 1 первично, TGF- β 1 primary	36,81 (34,3-43,01)	35,2 (29,38-38,5)	36,19 (30,93-43,22)	36,12 (34,16-39,72)	36,36 (27,79-42,49)
TGF- β 1 через 6 месяцев, TGF- β 1 after 6 months	-	34,5 (29,57-40,81)	36,44 (29,97-42,21)	35,89 (33,19-39,98)	36,45 (28,89-42,51)
TGF- β 2 первично, TGF- β 2 primary	116,9 (103,87-150,41)	142,86 (127,06-185,34) ^a	142,75 (122,59-183,7) ^a	139,76 (120,55-175,43) ^a	141,25 (118,93-172,43) ^a
TGF- β 2 через 6 месяцев, TGF- β 2 after 6 months	-	142,63 (124,96-181,31) ^a	144,02 (123,23-182,97) ^a	140,18 (125,68-177,31) ^a	137,21 (125,68-177,66) ^a

TGF- β 3 первично, TGF- β 3 primary	119,49 (66,09- 196,64)	132,24 (59,14- 191)	69,8 (37,54- 118,5) ^{a,b}	118,31 (64,73- 188,45)	49,8 (35,68- 71,87) ^{a,c,d}
TGF- β 3 через 6 месяцев, TGF- β 3 after 6 months	-	123,33 (63,23- 190,8)	75,89 (38,23- 122,6) ^{a,b}	116,48 (64,21- 186,43)	50,33 (34,13- 76,34) ^{a,c,d}

Примечание: a – достоверная разница с контролем ($p < 0,05$); b – достоверная разница между группами 1 и 2 ($p < 0,05$); c – достоверная разница между группами 3 и 4 ($p < 0,05$); d – достоверная разница между группой 4 и группами 1-3 ($p < 0,05$).

Note: a – a significant difference with the control ($p < 0.05$); b – a significant difference between groups 1 and 2 ($p < 0.05$); c – a significant difference between groups 3 and 4 ($p < 0.05$); d – a significant difference between group 4 and groups 1-3 ($p < 0.05$).

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Ручкин Михаил Петрович – ассистент кафедры офтальмологии и оториноларингологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский Государственный Медицинский Университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова 2), врач-офтальмолог ООО «Приморский Центр микрохирургии глаза» (690088, г. Владивосток, ул Борисенко 100Е);

телефон: 8(924)137-04-78;

e-mail: michaelr-n@mail.ru

Ruchkin Mikhail Petrovich – assistant of the Department of ophthalmology and otorhinolaryngology of the Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002, Russia), ophthalmologist of Primorsky Eye Microsurgery center (100e Borisenko str. Vladivostok 690088, Russia);

telephone: 8(924)137-04-78;

e-mail: michaelr-n@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Маркелова Е. В. – д.м.н., профессор, проректор по научно-исследовательской деятельности, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский Государственный Медицинский Университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Elena V. Markelova – MD, PhD, Vice-rector for research activities, head of Department of normal and pathological physiology of Pacific State Medical University.

Федяшев Г. А. – д.м.н., профессор кафедры офтальмологии и оториноларингологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский Государственный Медицинский Университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Gleb A. Fedyashev – MD, PhD, Prof. of Department of ophthalmology and otorhinolaryngology of Pacific State Medical University, head physician of Primorsky Eye Microsurgery center.

Блок 3. Метаданные статьи

СИСТЕМНЫЙ ДИСБАЛАНС ИЗОФОРМ TGF- β У ПАЦИЕНТОВ С
РАЗЛИЧНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

SYSTEMIC IMBALANCE OF TGF- β ISOFORMS IN PATIENTS WITH
VARIOUS MANIFESTATIONS OF DIABETIC RETINOPATHY

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

TGF- β ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ
TGF- β IN DIABETIC RETINOPATHY

Ключевые слова: трансформирующий фактор роста, диабетическая ретинопатия, сахарный диабет, нейродегенерация.

Keywords: transforming growth factor, diabetic retinopathy, diabetes mellitus, neurodegeneration.

Объединенный иммунологический форум 2024.

Количество страниц текста – 3,

Количество таблиц – 1,

Количество рисунков – 0.

21.03.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Андреева Е.Н., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А., Артемова Е.В., Бардюгов П.С., Бешлиева Д.Д., Бондаренко О.Н., Бурумкулова Ф.Ф., Викулова О.К., Волеводз Н.Н., Галстян Г.Р., Гомова И.С., Григорян О.Р., Джемиллова З.Н., Ибрагимова Л.И., Калашников В.Ю., Кононенко И.В., Кураева Т.Л., Лаптев Д.Н., Липатов Д.В., Мельникова О.Г., Михина М.С., Мичурова М.С., Мотовилин О.Г., Никонова Т.В., Роживанов Р.В., Смирнова О.М., Старостина Е.Г., Суркова Е.В., Сухарева О.Ю., Тиселько А.В., Токмакова А.Ю., Шамхалова М.Ш., Шестакова Е.А., Ярек-Мартынова И.Я., Ярославцева М.В. Алгоритмы	Dedov I., Shestakova M., Mayorov A., Mokrysheva N., Andreeva E., Bezlepkina O., Peterkova V., Artemova E., Bardyugov P., Beshlieva D., Bondarenko O., Burumkulova F., Vikulova O., Volevodz N., Galstyan G., Gomova I., Grigoryan O., Dzhemilova Z., Ibragimova L., Kalashnikov V., Kononenko I., Kuraeva T., Laptev D., Lipatov D., Melnikova O., Mikhina M., Michurova M., Motovilin O., Nikonova T., Rozhivanov R., Smirnova O., Starostina E., Surkova E., Sukhareva O., Tiselko A., Tokmakova A., Shamkhalova M., Shestakova E., Jarek-Martynowa I., Yaroslavceva M. Standards of Specialized Diabetes Care. 11th Edition. Diabetes mellitus. 2023, Vol. 26, №2S, pp. 1-157. (In Russ.)	<p>https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/13042/pdf_232</p> <p>[https://doi.org/10.14341/D13042]</p>

	специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, №2S. – С. 1-157.		
2	Ручкин М.П., Маркелова Е.В., Федяшев Г.А., Ющук В.Н. Роль цитокинов, нейропептидов и матриксных металлопротеиназ в иммунопатогенезе нейродегенерации сетчатки при диабетической ретинопатии // Российский иммунологический журнал. – 2022. – Т. 25, № 4 – С. 515-520.	Ruchkin M.P., Markelova E.V., Fedyashev G.A., Yushchuk V.N. Role of cytokines, neuropeptides and matrix metalloproteinases in the immunopathogenesis of retinal neurodegeneration in diabetic retinopathy. Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 4, pp. 515-520. (In Russ.)	https://rusimmun.ru/jour/article/view/1157 [https://doi.org/10.46235/1028-7221-1157-ROC]
3	Черных Д.В., Горбенко О.М., Шваюк А.П., Обухова О.О., Черных В.В. Трунов А.Н. Трансформирующий фактор роста бета и некоторые цитокины в стекловидном теле пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией // Медицина и	Chernykh D.V., Gorbenko O.M., Shvayuk A.P., Obukhova O.O., Chernykh V.V., Trunov A.N. Transforming beta growth factor and some cytokinea in vitreous body of patients with proliferative diabetic retinopathy. Journal of Siberian Medical Sciences. 2015, Vol. 1, pp. 31. (In Russ.)	https://jsms.elpub.ru/jour/article/view/32 [doi:нет]

	образование в Сибири. – 2015. – №1. – С. 31.		
4	Chen H., Ho Y., Chou H., Liao E., Tsai Y., Wei Y., Lin L., Lin M., Wang Y., Ko M., Chan H. The role of transforming growth factor-beta in retinal ganglion cells with hyperglycemia and oxidative stress. Int. J. Mol. Sci., 2020, Vol. 21, no. 18, pp. 6482	-	<ul style="list-style-type: none"> • https://www.mdpi.com/1422-0067/21/18/6482 [doi: 10.3390/ijms21186482]
5	Deuchler S., Schubert R., Singh P., Chedid A., Brui N., Kenikstul N. Vitreous expression of cytokines and growth factors in patients with diabetic retinopathy – An investigation of their expression based on clinical diabetic retinopathy grade. PLoS ONE, Vol. 16, №5, e02488439.	-	https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0248439 [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248439]
6	Li X., Yu Z., Li H. Yuan Y., Gao X., Kuang H. Retinal microglia polarization in diabetic retinopathy. Visual neuroscience, 2021, Vol. 38, e006.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33934736/ [https://doi.org/10.1017/s0952523821000031]

7	Pan W., Lin F., Fort P. The innate immune system in diabetic retinopathy. Progress in retinal and eye research, 2021, Vol. 84, 100940.	-	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S135094622100001X?via%3Dihub [https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2021.100940]
8	Schlecht A., Vallon M., Wagner N., Ergun S., Braunger B. TGF β -neurutrophin interactions in heart, retina and brain. Biomolecules, 2021, Vol. 11, 1360.		https://www.mdpi.com/2218-273X/11/9/1360 [https://doi.org/10.3390/biom11091360]