



А. В. Луговая



В. Ф. Митрейкин



Ю. В. Эмануэль



В. Л. Эмануэль

Апоптоз и пролиферация Т-лимфоцитов периферической крови как альтернативные процессы в патогенезе сахарного диабета первого типа

А. В. Луговая, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики отделения лабораторной диагностики клиники¹

Н. М. Калинина, д.м.н., проф. кафедры иммунологии¹, главный научный сотрудник, врач аллерголог-иммунолог²

В. Ф. Митрейкин, д.м.н., проф. кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии¹

Ю. П. Ковальчук, к.м.н. заместитель главного врача клиники по лабораторной диагностике¹

А. В. Артемова, врач терапевт-участковый, старший лаборант кафедры неврологии и мануальной медицины факультета последипломного обучения¹

Ю. Р. Белолипецкая, член студенческого научного общества¹

Е. А. Гаврилова, врач-невролог НИИ неврологии, клиника неврологии и мануальной медицины, отделение неврологии № 2¹

О. С. Рузанова, член студенческого научного общества¹

В. С. Эмануэль, член студенческого научного общества¹

Ю. В. Эмануэль, к.м.н. доцент кафедры неврологии и мануальной медицины факультета последипломного обучения.¹

В. Л. Эмануэль, д.м.н., заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, г. Санкт-Петербург

Apoptosis and proliferation of peripheral blood T-cells as alternative processes in pathogenesis of diabetes mellitus type 1

A. V. Lugovaya, N. M. Kalinina, V. Ph. Mitreikin, Yu. P. Kovaltchuk, A. V. Artyomova, Y. R. Belolipetskaya, E. A. Gavrilova, O. S. Ruzanova, V. S. Emanuel, Y. V. Emanuel, V. L. Emanuel

First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov, All-Russian Centre for Emergency and Radiation Medicine n.a. A. M. Nikiforov; Saint Petersburg, Russia

Резюме

Апоптоз наряду с пролиферацией является формой ответа лимфоцитов на активационные стимулы. На ранних этапах клеточной дифференцировки преобладает апоптотический ответ, и его результатом является формирование толерантности к индукторному антигену [2]. Зрелые лимфоциты отвечают на стимуляцию преимущественно пролиферацией, что служит начальным этапом развития иммунного ответа, но определенная вероятность их вступления в активационный апоптоз сохраняется. Поскольку апоптоз при этом выступает в качестве процесса, альтернативного пролиферации, их соотношение может служить мерой результативности ответа клеток на активирующие сигналы [1]. Ключевым моментом в инициации сахарного диабета первого типа (СД-1) является устойчивость к апоптозу активированных аутореактивных Т-лимфоцитов, которые мигрируют из кровяного русла в поджелудочную железу и принимают активное участие в деструкции β-клеток. Резистентность клонов эффекторных Т-клеток к апоптозу может свидетельствовать об их высоком пролиферативном потенциале. Следовательно, сравнительная оценка апоптоза и пролиферации лимфоцитов периферической

Summary

Apoptosis, along with proliferation, is a form of lymphocyte response to activating stimuli. In the early stages of cell differentiation, the apoptotic response prevails and it results to the formation of tolerance to inducer antigen. Mature lymphocytes proliferate in response to stimulation and it means the initial stage in the development of the immune response. Since in this case apoptosis and proliferation acts as alternative processes, their ratio can serve as a measure of the effectiveness of the cellular response to activating signals. The resistance of autoreactive T-cells to apoptosis is the main key point in the development of type 1 diabetes mellitus (T1DM). Autoreactive T-cells migrates from the bloodstream to the islet tissue of the pancreas and take an active part in β cells destruction. The resistance of autoreactive effector T-cells to apoptosis may suggest their high proliferative potential. Therefore, the comparative evaluation of apoptosis and proliferation of peripheral blood lymphocytes can give a more complete picture of their functional state and thus will help to

крови может дать более полное представление об их функциональном состоянии и, таким образом, поможет выявить причины неэффективного апоптоза периферических Т-клеток при СД-1 и глубже понять патогенез заболевания. В статье изучены особенности пролиферативного ответа Т-лимфоцитов периферической крови у больных СД-1 и лиц с высоким риском развития сахарного диабета. Проведена оценка апоптотических процессов в Т-клеточных субпопуляциях. Выявлена корреляционная зависимость между показателями апоптоза и интенсивностью спонтанной и индуцированной *in vitro* пролиферации Т-клеток. Установлено, что аутореактивные Т-лимфоциты периферической крови больных СД-1 и лиц с высоким риском развития СД-1 устойчивы к апоптозу и обладают высоким пролиферативным потенциалом.

Ключевые слова: апоптоз, пролиферация, Т-лимфоциты, фитогемагглютинин (ФГА), инсулин, сахарный диабет первого типа.

reveal the causes of ineffective peripheral blood T-cells apoptosis in patients with T1DM and will help to understand more deeply the pathogenesis of the disease. In this article, the features of proliferative response of peripheral blood T-cells in patients with T1DM and in individuals with high risk of developing T1DM have been studied. Apoptosis of T-cell subpopulations has been investigated. The correlation between the apoptotic markers and the intensity of spontaneous and activation-induced *in vitro* T-cells proliferation of was revealed. It was determined, that autoreactive peripheral blood T-cells were resistant to apoptosis and demonstrated the increased proliferative potential in patients with T1DM and in individuals with high risk of developing T1DM.

Key words: apoptosis, proliferation, T-lymphocytes, phytohaemagglutinin (PHA), insulin, type 1 diabetes mellitus.

Введение

Как известно, оптимальная реакция клетки на внешние активационные сигналы зависит от тонкого баланса между пролиферацией и апоптозом. Реализация этих альтернативных программ клеточной активации зависит от характера экстраклеточных регуляторных сигналов, их интенсивности, продолжительности их воздействия, состояния клетки и ее микроокружения. Следует подчеркнуть, что в передаче этих сигналов внутри самой клетки и при апоптозе, и при пролиферации нередко принимают участие одни и те же транскрипционные факторы [2]. Например, активация транскрипционного фактора NF- κ B (Nuclear Factor of κ -chain B-lymphocytes), с одной стороны, обеспечивает выживание и пролиферацию клетки за счет транскрипции генов ингибиторов апоптоза, а с другой — непосредственно участвует в транскрипции генов Fas, FasL, DR4, DR5 и других инициаторов апоптоза [5]. Дисрегуляция в системе «пролиферация — апоптоз» является причиной срыва периферической ауто толерантности и играет решающую роль в патогенезе многих аутоиммунных заболеваний, к числу которых относится СД-1.

На сегодняшний день ведущая роль в разрушении β -клеток при сахарном диабете первого типа (СД-1) отводится апоптозу [3, 4, 6, 7]. В патогенезе СД-1 с апоптозом связаны два основных механизма: 1) нарушение процессов апоптоза в тимусе, приводящее к неэффективной селекции аутореактивных Т-лимфоцитов; 2) роль апоптоза как завершающего механизма иммунообусловленной деструкции β -клеток. Аутореактив-

ные лимфоциты, устойчивые к апоптозу, мигрируют из кровяного русла в орган-мишень — поджелудочную железу и образуют воспалительные инфильтраты — инсулиты [8, 9]. Началу заболевания предшествует длительный бессимптомный период, во время которого происходит экспансия аутореактивных клонов эффекторных Т-лимфоцитов, участвующих в аутоиммунной деструкции островковой ткани поджелудочной железы, приводящей к прогрессирующей потере секреторной функции β -клеток. Клиническая манифестация СД-1 происходит при разрушении 80–90 % β -клеток [9]. Несмотря на длительное изучение патогенеза СД-1, точные причины резистентности аутореактивных Т-клеток к апоптозу остаются неясными. Не установлены факты, дающие ответ на вопрос: насколько способность Т-лимфоцитов периферической крови вступать в апоптоз ассоциирована с тяжестью и продолжительностью заболевания. По-прежнему продолжается поиск новых методов ранней диагностики СД-1 у ближайших родственников пациентов с аутоиммунным диабетом. В связи с этим представляется актуальным изучение апоптотических процессов в субпопуляциях Т-лимфоцитов периферической крови больных СД-1 и сопоставление полученных данных с результатами оценки пролиферативной активности Т-лимфоцитов в ответ на стимуляцию митогеном и специфическим антигеном.

Цель исследования: провести сравнительную оценку процессов апоптоза и пролиферации Т-лимфоцитов

периферической крови больных СД-1 в зависимости от фазы компенсации и длительности течения заболевания, а также у лиц с высоким риском развития СД-1.

Материалы и методы

Были обследованы 63 больных с достоверно установленным диагнозом СД-1 и 15 человек с высоким риском развития СД-1. Контрольную группу (I группа) составили 30 здоровых лиц, по полу и возрасту сопоставимых с больными СД-1. Распределение пациентов по группам проводилось в зависимости от фазы компенсации и длительности течения заболевания. II группу (декомпенсированный СД-1) составили 17 больных с впервые выявленным СД-1 (IIa группа) и 19 пациентов (IIб группа) с длительностью течения СД-1 в среднем $15,3 \pm 5,1$ года. В III группу (состояние компенсации СД-1) были включены 13 больных с длительностью заболевания до 1 года (IIIa группа) и 14 человек с продолжительностью СД-1 в среднем $15,1 \pm 5,4$ года (IIIб группа). IV группу составили 15 человек с высоким риском развития СД-1, которые являлись близкими родственниками обследованных больных СД-1. У всех пациентов IV группы было выявлено повышение титра аутоантител к цитоплазматическим антигенам островковых клеток — ICA (Islet Cell Autoantibodies) в сыворотке (более 1/20) и нарушение толерантности к глюкозе. Как известно, ICA появляются за несколько лет до клинической манифестации СД-1 [9].

Иммунофенотипирование мононуклеаров периферической крови осуществляли методом проточной

Таблица 1
Пролиферативная активность лимфоцитов периферической крови больных СД-1 и лиц группы риска in vitro

Группы	Спонтанная пролиферация (%)	Фитогемагглютинин			Инсулин		
		2,5 мкг/мл	6,0 мкг/мл	15 мкг/мл	1,75 мкг/мл	3,5 мкг/мл	7,0 мкг/мл
		Индекс стимуляции в ответ на митоген и антиген					
I	1,2	5,7	47,2	5,9	0,7	0,8	0,7
IIa	1,6	20,9**	47,8	8,3	1,8*	2,0*	1,9*
IIб	1,4	21,4**	46,9	6,2	1,1	1,3	1,2
IIIa	1,9	14,8*	58,1*	6,0	1,2	1,5	1,4
IIIб	2,1	2,5*	34,6*	5,8	1,0	1,4	1,2
IV	3,1*	1,4*	30,4*	6,6	1,9*	2,2*	2,0*

Примечания. * — различия по изучаемому показателю с контрольной группой (I) достоверны ($p < 0,05$); ** — различия по изучаемому показателю с контрольной группой (I) достоверны ($p < 0,01$).

Таблица 2
Содержание CD95⁺-клеток и Т-лимфоцитов, экспрессирующих Fas-рецептор, в периферической крови больных СД-1 и лиц группы риска

Группы	CD95 ⁺		CD3 ⁺ CD95 ⁺	CD4 ⁺ CD95 ⁺	CD8 ⁺ CD95 ⁺
	Относительное содержание, %	Абсолютное содержание, мм ³	Относительное содержание, %		
I	4,2	80	3,0	2,3	0,9
IIa	12,4**	260**	10,8**	7,3**	6,0***
IIб	13,2**	222**	11,1**	8,1**	6,7***
IIIa	8,6*	212*	7,3*	5,1*	3,9**
IIIб	8,2*	152*	6,9*	4,8*	3,7**
IV	4,9	90	3,5	3,0	2,1*

Примечания: * — различия по изучаемому показателю с контрольной группой (I) достоверны ($p < 0,05$); ** — различия по изучаемому показателю с контрольной группой (I) достоверны ($p < 0,01$); *** — различия по изучаемому показателю с контрольной группой (I) достоверны ($p < 0,001$).

цитометрии с использованием моноклональных антител производства Immunotech (Coulter Corporation, США) — anti-CD 3, конъюгированные с FITC (Fluorescein Isothiocyanate), anti-CD4-FITC, anti-CD8-FITC, anti-CD 16-FITC, anti-CD 20-FITC, anti-CD 25-FITC, anti-HLA-DR-FITC, anti-CD95-FITC и их изотипических контролей.

Для оценки апоптотических процессов в отдельных субпопуляциях Т-лимфоцитов определяли уровень поверхностной экспрессии Fas-рецептора с использованием двойной флуоресцентной метки — FITC (Fluorescein Isothiocyanate) и PE (Phycoerythrin). Исследование проводили с применением следующих сочетаний антител: anti-CD 3-FITC/anti-CD 95-PE, anti-CD 4-FITC/anti-

CD 95-PE и anti-CD 8-FITC/anti-CD 95-PE. Цитометрический анализ лимфоцитов проводили на проточном цитометре EPICS XL (Coulter Corporation, США).

С целью индукции пролиферации Т-лимфоцитов периферической крови был использован Т-клеточный митоген фитогемагглютинин (ФГА) в концентрациях 2,5; 6,0 и 15,0 мкг/мл согласно прилагаемым инструкциям (Sigma, США). В качестве антигена использовали человеческий рекомбинантный инсулин (Монотард НМ, «Ново Нордиск», Дания) в трех различных концентрациях (1,75; 3,50 и 7,00 мкг/мл). Приведенные концентрации инсулина были утверждены как оптимальные в результате серии начальных экспериментов. Культивирование проводили в CO₂-инку-

баторе. Спонтанную пролиферацию лимфоцитов оценивали в культуре клеток крови без добавления индукторов.

По окончании инкубации в пробы добавляли 15 мкл РНК-азы и 15 мкл раствора ДНК-связывающего красителя этидиума бромид (Sigma, США), перемешивали и анализировали на проточном цитометре. Уровень пролиферативной активности (индекс пролиферации) вычисляли как сумму клеточных ядер в синтетической, постсинтетической фазах и в митозе. Индексы стимуляции рассчитывали как отношение показателей митоген- или антиген-стимулированной бласттрансформации лимфоцитов к спонтанной.

Для статистической обработки полученных данных использовали непараметрический критерий Вилкоксона-Манна-Уитни для сравнения средних, корреляционный анализ по Спирману. Обработка материала проведена с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Критический уровень достоверности нулевой гипотезы (при отсутствии значимых различий) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждения

Поскольку ФГА является Т-клеточным митогеном, в данном разделе обсуждается пролиферативная активность исключительно Т-лимфоцитов. Исследованием установлено, что у пациентов в состоянии декомпенсации СД-1 (IIa и IIб группы) был отмечен аномально высокий пролиферативный ответ лимфоцитов на ФГА в концентрации 2,5 мкг/мл (табл. 1), что свидетельствует о предсуществующей активации Т-лимфоцитов. Полученные результаты согласуются с данными литературы о неадекватно высоком ответе Т-клеток в РБТЛ на малые дозы митогена при прогрессировании аутоиммунного процесса [2]. Установлено, что СД-1 характеризуется неэффективным фагоцитарным клиренсом апоптотических β-клеток, которые становятся источниками дополнительной антигенной стимуляции для активированных иммунокомпетентных клеток. Это приводит

к постоянной аутоиммунной атаке на островковую ткань поджелудочной железы [10].

При компенсированном СД-1 с продолжительностью менее года (IIIa группа) наблюдалось достоверное повышение пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на ФГА во всех трех исследуемых концентрациях по сравнению с контрольной группой (табл. 1), что указывает на повышенную реактивность лимфоцитов и напряжение Т-клеточного звена иммунитета. В группе компенсации СД-1 с длительностью заболевания более 15 лет (IIIб) и группе риска (IV) отмечалось достоверное снижение пролиферативного ответа на ФГА по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Таким образом, полученные результаты отражают явные различия в иммунологической реактивности на ранних и поздних сроках заболевания, а также волнообразный характер течения СД-1 с чередованием периодов компенсации и декомпенсации углеводного обмена.

Изучение пролиферативного ответа лимфоцитов на инсулин в трех различных концентрациях выявило его достоверное увеличение по сравнению с контрольной группой у больных с впервые выявленным СД-1 (IIa) и в группе риска (IV). Полученные результаты указывают на то, что оценку пролиферативного ответа лимфоцитов *in vitro* на инсулин можно использовать в качестве одного из дополнительных методов ранней диагностики СД-1.

Имунофенотипирование мононуклеаров периферической крови показало достоверное повышение относительного и абсолютного количества CD95⁺-лимфоцитов во всех группах больных СД-1 по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о повышенной готовности иммуокомпетентных клеток к апоптозу (табл. 2).

Максимальное увеличение относительного и абсолютного содержания CD95⁺-клеток и Т-лимфоцитов, экспрессирующих Fas-рецептор, было выявлено при декомпенсации СД-1 независимо от продолжительности заболевания (группы IIa и IIб). Это объясняется влиянием гипергликемии, которая повышает

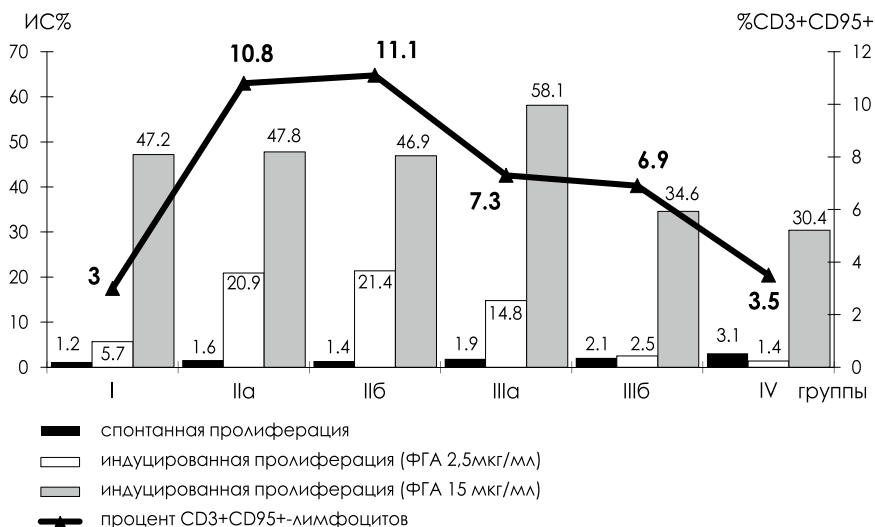


Рисунок. Сравнительная оценка пролиферативного ответа Т-лимфоцитов и содержания аутореактивных Т-клеток (CD3⁺CD95⁺) в периферической крови больных СД-1 и лиц с высоким риском развития сахарного диабета.

чувствительность лимфоцитов периферической крови к Fas-опосредованному апоптозу за счет усиления экспрессии Fas-рецептора на их поверхности, а также индуцирует p53-опосредованный апоптоз клеток-мишеней при участии эффекторной каспазы-3 [4].

Среди субпопуляций Т-лимфоцитов обращает внимание значительное увеличение процента CD8⁺CD95⁺-клеток во всех группах обследуемых пациентов, более выраженное в фазе декомпенсации (группы IIa и IIб). Увеличение количества клеток с фенотипом CD8⁺CD95⁺ при СД-1 является компенсаторным механизмом, направленным на элиминацию аутореактивных цитотоксических Т-лимфоцитов путем Fas-опосредованного апоптоза. Согласно данным литературы, именно эффекторные цитотоксические Т-лимфоциты (CD8⁺CTL) играют доминирующую роль в деструкции β-клеток поджелудочной железы [9, 10].

Полученные нами результаты выявили значимые изменения в пролиферативной и апоптотической активности лимфоцитов в зависимости от фазы компенсации и продолжительности СД-1. Однако остается открытым вопрос о взаимосвязи или конкурентных взаимоотношениях этих процессов в развитии и прогрессировании заболевания.

Для сопоставления процессов апоптоза и пролиферации у больных СД-1 и лиц группы риска была исследована зависимость между количеством CD3⁺CD95⁺-лимфоцитов периферической крови и уровнем спонтанной, а также индуцированной в культуре *in vitro* пролиферации (см. рис.).

В группе контроля была выявлена достоверная обратная корреляционная связь между содержанием CD3⁺CD95⁺-лимфоцитов в крови *in vivo* и уровнем их индуцированной пролиферации в культуре *in vitro* ($r = -0,61$; $p < 0,05$). То есть чем меньше лимфоцитов, готовых к апоптозу, тем интенсивнее происходит пролиферативный ответ на дополнительный стимул. Полученные результаты наглядно иллюстрируют имеющиеся в литературе данные о том, что в нормальных физиологических условиях процессы пролиферации и апоптоза являются альтернативными вариантами путей развития клетки [1, 2].

В обеих группах декомпенсации СД-1 независимо от продолжительности заболевания (IIa и IIб) и в группе риска (IV группа) была отмечена обратная корреляционная связь между количеством CD3⁺CD95⁺-лимфоцитов *in vivo* и интенсивностью спонтанной пролиферации клеток в культуре *in vitro* ($r = -0,69$; $p < 0,05$), ($r = -0,78$; $p < 0,05$).

0,05) и ($r = -0,63$; $p < 0,05$) соответственно. Вероятно, это свидетельствует о включении иммунной системой механизмов, ограничивающих пролиферацию. В случае дополнительной антигенной стимуляции (смоделированной в клеточной культуре на примере стимуляции лимфоцитов ФГА) в группах Па и Пб наблюдалась прямая корреляционная связь между интенсивностью пролиферативных процессов и числом апоптотических Т-клеток ($r = 0,65$; $p < 0,05$) и ($r = 0,71$; $p < 0,05$) соответственно, количество которых возрастало в зависимости от состояния компенсации углеводного обмена. Это означает, что $CD3^+CD95^+$ -лимфоциты, подлежащие элиминации, не подвергались апоптозу, а активно пролиферировали (см. рис.). В клинической практике источниками подобного рода антигенной стимуляции могут являться обострения очагов хронической инфекции, липоидный некробиоз кожи голеней, ишемическая гангрена стопы, развитие трофических язв. Нарушение соотношения между пролиферацией и апоптозом при интенсивных внешних воздействиях на организм больного может привести к срыву регуляторных механизмов и усугублению тяжести состояния пациента в результате накопления активных эффекторных клонов лимфоцитов. Это объясняет высокую частоту случаев декомпенсации у больных СД-1, имеющих тяжелую сопутствующую патологию [3].

Выводы

При СД-1 аутореактивные $CD3^+CD95^+$ -лимфоциты, подлежащие элиминации, не подвергаются апоптозу, а активно пролиферируют. Полученные результаты свидетельствуют о повышенной устойчивости к апоптозу и высоком пролиферативном потенциале аутореактивных Т-клеток при СД-1, что указывает на перспективность изучения апоптоза как механизма, ограничивающего пролиферацию аутореактивных лимфоцитов при аутоиммунном диабете. Это особенно актуально для лиц с высоким риском развития СД-1.

В качестве дополнительного критерия оценки риска развития СД-1 у близких родственников больных диабетом необходимо рассматривать повышение пролиферативного ответа Т-клеток на инсулин в РБТЛ.

Наблюдаемая в нашем исследовании неэффективная элиминация аутоагрессивных клонов Т-лимфоцитов может быть объяснена нарушением функциональной активности регуляторных Т-клеток (T-reg). Они ответственны за регуляцию численности лимфоцитов в циркуляции и ограничение активности эффекторных Т-клеток, подлежащих удалению [2]. Установлено, что при СД-1 в T-reg снижена экспрессия гена FoxP3, отвечающего за их функциональную активность [8, 10]. Тем не менее это не объясняет обнаруженный нами высокий пролиферативный потенциал аутореактивных Т-клеток, что оставляет вопрос открытым для дальнейшего изучения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и выражают благодарность за сотрудничество коллективу эндокринологического отделения Елизаветинской городской больницы г. Санкт-Петербурга за предоставление базы для обследования пациентов.

Список литературы

1. Зурочка А. В., Давыдова У. В., Альтман Д. А. Интенсивность процессов апоптоза и пролиферации лимфоцитов в условиях дислипидемии при ранних формах хронической ишемии мозга. // Медицинская иммунология. — 2014. — Т. 16. № 1. — С. 27–34.
2. Зурочка А. В., Хайдуков С. В., Кудрявцев И. В., Черешнев В. А. Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях. РИО Уро РАН. — Екатеринбург. — 2018. — 720 с.
3. Abstracts of 52nd EASD Annual Meeting. // Diabetologia. — 2016. — Vol. 59. № 1. — 581 p.
4. Ardestani A., Maedler K. MST1: a promising therapeutic target to restore functional beta cell mass in diabetes. // Diabetologia. — 2016. — Vol. 59. № 9. — P. 1843–1849.
5. Baidwan, S., Chekuri, A., Hynds, D. L., Kowluru A. Glucotoxicity promotes aberrant activation and mislocalization of Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 [Rac1] and metabolic dysfunction in pancreatic islet β -cells: reversal of such metabolic defects by metformin. // Apoptosis. — 2017. — Vol. 22. № 11. — P. 1380–1393.
6. Giampazolias E., Zunino B., Dhayade S., Bock F. et al. Mitochondrial permeabilization engages NF- κ B-dependent an-

ti-tumour activity under caspase deficiency. // Nature Cell Biology. — 2017. — Vol. 19. № 9. — P. 1116–1129.

7. Hakonen E., Chandral V., Fogarty C. L., Yu N. Y., Ustinov J., Katayama S., Galli E., Danilova T., Lindholm P., Vartiainen A., Einarsdottir E., Krjutškov K., Kere J., Saarma M., Lindah M., Otonkoski T. MANF protects human pancreatic beta cells against stress-induced cell death. // Diabetologia. — 2018. — Vol. 61. № 10. — P. 2202–2214.
8. Mellado-Gil J. M., Jiménez-Moreno C. M., Martín-Montalvo A. et al. PAX4 preserves endoplasmic reticulum integrity preventing beta cell degeneration in a mouse model of type 1 diabetes mellitus. // Diabetologia. — 2016. — Vol. 59. № 4. — P. 755–765.
9. Tan T., Xiang Y., Chang C. et al. Alteration of regulatory T Cells in Type 1 Diabetes Mellitus: a comprehensive review. // Clin Rev. Allerg. Immunol. — 2014. — Vol. 47. № 2. — P. 234–243.
10. Vives-Pi M., Rodríguez-Fernández S., Pujol-Autonell I. How apoptotic β -cells direct immune response to tolerance or to autoimmune diabetes: a review. // Apoptosis. — 2015. — Vol. 20. № 3. — P. 263–272.
11. Zhang, X., Qiao, Y., Li, W. et al. Human amylin induces $CD4^+Foxp3^+$ regulatory T cells in the protection from autoimmune diabetes. // Immunol. Res. — 2018. — Vol. 66. № 1. — P. 179–186.

Для цитирования. Луговая А. В., Калинина Н. М., Митрейкин В. Ф., Ковальчук Ю. П., Артемова А. В., Белоплицкая Ю. Р., Гаврилова Е. А., Рузанова О. С., Эмануэль В. С., Эмануэль Ю. В., Эмануэль В. А. Апоптоз и пролиферация Т-лимфоцитов периферической крови как альтернативные процессы в патогенезе сахарного диабета первого типа // Медицинский алфавит. Серия «Современная лаборатория». — 2019. — Т. 1. — 4 (379). — С. 16–20.

