



Основы иммунопатогенеза аутоиммунных тиреопатий и сахарного диабета 1 типа

Н.Ф. Нуралиева, М.Ю. Юкина, Е.А. Трошина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Цель обзора: рассмотреть современные представления об общих закономерностях формирования аутоиммунной эндокринной патологии.

Основные положения. В данной публикации иммунопатогенез представлен на примере аутоиммунных тиреопатий и сахарного диабета 1 типа, которые имеют некоторые общие иммунопатологические механизмы. При этом простейшая модель инициации аутоиммунного поражения включает потерю иммунной толерантности к специфической молекуле органа-мишени у лиц с генетической предрасположенностью на фоне воздействия триггерных факторов окружающей среды. Вместе с тем каждую патологию отличает преобладание того или иного механизма инициации и развития аутоиммунного процесса, что в итоге проявляется различной клинической картиной.

Заключение. Изучение патогенетических аспектов формирования иммунного дисбаланса при аутоиммунных эндокринопатиях крайне актуально, т. к. позволит разработать более эффективные методы лечения и профилактики осложнений.

Ключевые слова: иммунопатогенез, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса, сахарный диабет 1 типа.

Выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект 17-75-30035).

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Нуралиева Н.Ф., Юкина М.Ю., Трошина Е.А. Основы иммунопатогенеза аутоиммунных тиреопатий и сахарного диабета 1 типа // Доктор.Ру. 2019. № 4 (159). С. 49–53. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-49-53

Basic Immunopathogenic Mechanisms of Autoimmune Thyroid Disorders and Type 1 Diabetes Mellitus

N.F. Nuralieva, M.Yu. Yukina, E.A. Troshina

National Medical Research Center for Endocrinology, Russian Ministry of Health; 11 Dmitriya Ulyanova St., Moscow, Russian Federation 117036

Objective of the Review: To discuss the current understanding of causes shared by various autoimmune endocrine disorders.

Key Points: For the purposes of this review, autoimmune thyroid disorders and type 1 diabetes mellitus, which share a number of immunopathological mechanisms, were chosen as illustrative examples. The simplest model of the initiation of autoimmune damage involves the loss of immune tolerance to a specific molecule in the target organ in persons with a genetic predisposition in conjunction with environmental triggers. Each disorder is, however, characterized by the predominance of a particular mechanism that initiates an autoimmune response and causes it to progress, eventually producing various clinical manifestations.

Conclusion: Evaluation of the pathogenic pathways leading to immune imbalance in autoimmune disorders is an urgent issue, because it opens the way to developing more effective methods for treatment and for prevention of complications.

Keywords: immunopathogenesis, autoimmune thyroiditis, Graves' disease, type 1 diabetes mellitus.

Sponsored by a grant from the Russian Science Foundation (Project 17-75-30035).

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Nuralieva N.F., Yukina M.Yu., Troshina E.A. Basic Immunopathogenic Mechanisms of Autoimmune Thyroid Disorders and Type 1 Diabetes Mellitus. Doctor.Ru. 2019; 4(159): 49–53. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-49-53

Изучение патогенетических аспектов развития аутоиммунных заболеваний (АИЗ) на протяжении долгого времени не теряет своей актуальности ввиду их широкой распространенности (почти 5% населения), значительного влияния на качество жизни и репродуктивную функцию, а также инвалидизирующих осложнений и существенных финансовых затрат, связанных с данной патологией. Особенно важным представляется уточнение механизмов развития аутоиммунных эндокринопатий (АЭ), относящихся к наиболее тяжелым хроническим заболеваниям человека и характеризующихся прогрессирующим ростом числа пациентов. АЭ ассоциированы с риском таких жизнеугрожающих состояний, как кетоацидотическая кома, адреналовый криз,

гипотиреодная кома, тиреотоксический криз. Более того, нередко у одного пациента имеет место коморбидность АИЗ эндокринной системы в рамках аутоиммунных полигландулярных синдромов, что создает сложности в достижении их компенсации.

Простейшая модель инициации аутоиммунного поражения эндокринных органов включает потерю иммунной толерантности к специфической молекуле органа-мишени. Зарубежные ученые выделяют четыре стадии развития АИЗ (рис. 1) [1]:

- стадия 1 — предрасположенность к АИЗ: определяется генетическими, эпигенетическими факторами, полом (приблизительно 80% пациентов — женщины);

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна — научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. eLIBRARY.RU SPIN: 7373-2602. E-mail: NNurana@yandex.ru

Трошина Екатерина Анатольевна — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующая отделом терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. eLIBRARY.RU SPIN: 8821-8990. E-mail: troshina@inbox.ru

Юкина Марина Юрьевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. eLIBRARY.RU SPIN: 4963-8340. E-mail: kuronova@yandex.ru



Рис. 1. Модель развития аутоиммунных заболеваний [1] (адаптировано авторами).

Примечание. Здесь и в рисунке 3: TCR — T-клеточный рецептор



- стадия 2 — воздействие триггерных факторов окружающей среды: инфекций, химических агентов, курения, образа жизни, социальных, психологических и других факторов;
- стадия 3 — дисрегуляция иммунной системы вследствие потери центральной и/или периферической толерантности с манифестацией субклинической (преклинической) стадии заболевания; на данной стадии могут быть обнаружены антитела (АТ) к специфической молекуле органа-мишени, которые являются предикторами потенциального возникновения манифестного АИЗ;
- стадия 4 — манифестация клинической стадии заболевания.

АИЗ имеют общие иммунопатологические механизмы. В частности, при данной патологии выявлены изменения в системе регуляторных Т-лимфоцитов (Treg), которые в норме предупреждают развитие аутоиммунных процессов за счет уничтожения аутореактивных клеток. Кроме того, Treg секретируют противовоспалительные цитокины (ИЛ-10, ИЛ-35, трансформирующий фактор роста β (ТФР- β) и аденозин), которые ингибируют иммунный ответ Т-хелперов 1-го и 17-го типов (Th1 и Th17) [1].

Аутореактивные иммуноциты могут повреждать ткань эндокринного органа как напрямую, так и посредством высвобождения цитотоксических цитокинов, простагландинов, активных форм кислорода и азота. В процессе иммунного воспаления формируются АТ, которые, связываясь с компонентами комплемента или естественными киллерами, участвуют в разрушении клеток органа-мишени [1].

Рассмотрим иммунопатогенез аутоиммунных тиреопатий и СД 1 типа (СД1).

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) является самым частым аутоиммунным заболеванием [2] (распространенность — 1 случай на 1000 населения [1]) и характеризуется иммуноопосредованной деструкцией щитовидной железы вследствие апоптоза тиреоцитов [1].

В патогенезе АИТ (рис. 2) предполагается несколько возможных механизмов, однако наибольшее значение имеет клеточное звено иммунитета [2]. На первом этапе происходит активация CD4⁺Т-лимфоцитов в результате:

- снижения числа и активности Treg [1–3]; более того, Т-хелперы «ускользают» от иммуносупрессорного действия Treg за счет уменьшения чувствительности к ингибиторному влиянию ТФР- β [4];
- экспрессии тиреоцитами молекул HLA II класса (в норме данные молекулы ограничено экспрессиру-

ются на антигенпрезентирующих клетках (АПК) и презентуют пептид антигена Т-хелперам, что обеспечивает активацию последних и их дальнейшую дифференцировку под действием ИФН- γ , других продуктов активированных Т-лимфоцитов или вирусов; таким образом, тиреоциты становятся антигенпрезентирующими [1];

- воздействия вируса, проникающего в ткань щитовидной железы, который стимулирует высвобождение цитокинов и тем самым активирует локальные тиреоид-специфические Т-клетки; кроме того, поражение щитовидной железы может быть следствием иммунной реакции против вирусного антигена, который имеет схожую с эндогенными протеинами структуру (молекулярная мимикрия) [1], вирусы также могут вызывать АИТ посредством гиперстимуляции сигнального пути Toll-подобного рецептора 3 [5].

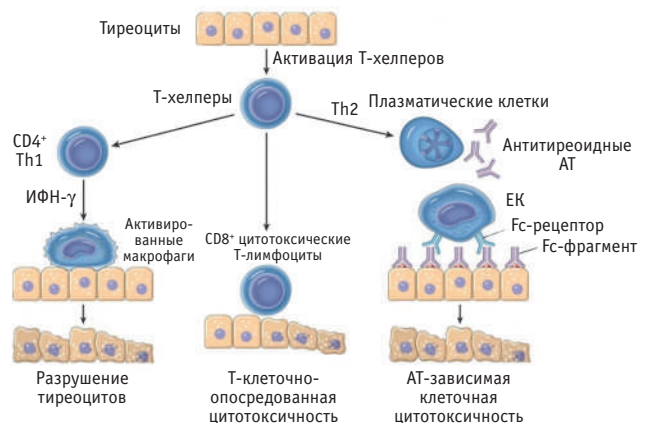
Избыточно стимулированные CD4⁺Т-клетки играют главную роль в патогенезе АИТ. Так, Th1 (преобладающая популяция иммунокомпетентных клеток в ткани щитовидной железы при данной патологии [2, 3]) активируют цитотоксические лимфоциты и макрофаги, которые напрямую разрушают фолликулярные клетки. Патологическое значение Th2 обусловлено избыточной стимуляцией В-клеток и АТ-продуцирующих плазматических клеток. Кроме того, в одном из исследований обнаружено увеличение числа циркулирующих Th17 у пациентов с АИТ [2]; предполагается, что синтезируемый ими ИЛ-17 усиливает локальное воспаление и приводит к фиброзу и атрофии тиреоцитов [3].

Апоптоз тиреоцитов происходит в результате индуцированной цитокинами (в частности ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-12) экспрессии Fas и FasL (FasL экспрессируется на поверхности активированных Т-лимфоцитов и связывается с Fas-рецептором клетки-мишени) и проапоптотических протеинов [1, 3, 4]. Разрушение клеток щитовидной железы также может быть следствием усиления оксидантного стресса [4, 6].

У пациентов с АИТ часто обнаруживаются циркулирующие АТ (табл.) к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО; IgG₁), тиреоглобулину (АТ-ТГ; IgG₂) и блокирующие антитела к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ; IgG₁). Реже обнаруживаются АТ к натрий-йодному симпортеру и пендрину (их клиническое значение ограничено). Наличие вышеперечисленных АТ у лиц без кли-

Рис. 2. Иммунопатогенез аутоиммунного тиреоидита [7] (адаптировано авторами).

Примечание: ЕК — естественные киллеры, ИФН — интерферон, Fc-рецептор — рецептор к Fc-фрагменту антител (АТ), Th1 — Т-хелперы 1-го типа, Th2 — Т-хелперы 2-го типа



Частота обнаружения антигипертиреоидных антител (АТ) у пациентов с аутоиммунными тиреопатиями и в общей популяции [1] (адаптировано авторами), %

Антитела		Аутоиммунный тиреодит	Болезнь Грейвса	Общая популяция
АТ к тиреоидной пероксидазе		> 90	40–70	20
АТ к тиреоглобулину		50–90	20–40	10
АТ к рецептору тиреотропного гормона	стимулирующие	Данные отсутствуют	90	10
	блокирующие	10	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют
АТ к натрий-йодному симпортеру		20	11	Данные отсутствуют
АТ к пендрину		97	74	Данные отсутствуют

нических и лабораторных признаков нарушения функции щитовидной железы указывает на повышенный риск развития аутоиммунных тиреопатий в будущем [1].

АТ-ТПО способны индуцировать оксидативный стресс, связывать комплемент [8] и естественные киллеры (через Fc-фрагмент, Fragment crystallizable), которые, в свою очередь, оказывают цитотоксическое действие на тиреоциты [1]. Однако вклад данных АТ в повреждение ткани щитовидной железы по сравнению с Т-клетками и цитокин-опосредованным апоптозом незначителен. Функциональное значение АТ-ТГ неясно, т. к. они не связывают комплемент и не вызывают деструкцию клеток щитовидной железы [8].

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА

Болезнь Грейвса (БГ) — это системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки АТ-рТТГ (IgG₁ [1]), клинически проявляющееся поражением щитовидной железы с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстрагипертиреоидной патологией [9]. Распространенность БГ — от 0,5% до 2%, заболеваемость — 1 случай на 4000 населения в год [10].

В патогенезе заболевания (рис. 3) предполагается несколько возможных механизмов, однако наибольшее значение имеет гуморальное звено иммунитета [11]:

- увеличение числа дендритных клеток, которые выполняют функции антигенной презентации в ткани щито-

видной железы; кроме того, роль АПК могут играть В-клетки, активированные Т-лимфоциты [11] и, предположительно, сами тиреоциты [1, 11];

- активация эндотелиальных клеток региональных посткапиллярных венул с последующей экстравазацией лейкоцитов крови [11];
- миграция лимфоцитов в щитовидную железу и их адгезия к тиреоцитам; ключевую роль в этом процессе играет так называемый ICAM-1/LFA-1-путь (рис. 4). Экспрессия ICAM-1 регулируется провоспалительными цитокинами: ИФН-γ, ИЛ-1В и ФНО-α [11];
- активация CD4⁺Т-лимфоцитов, продукция ими цитокинов (при этом Th1 продуцируют преимущественно ИЛ-2, а Th2 — ИЛ-4) и пролиферация в активный клон [11];
- снижение числа и активности Treg [4, 13], при этом в одном из исследований обнаружена обратная корреляция между содержанием ИЛ-10⁺Т-клеток и уровнем АТ-рТТГ [13];
- активация В-лимфоцитов (в результате взаимодействия с CD4⁺Т-клетками) и их трансформация в плазматические клетки, продуцирующие АТ к компонентам ткани щитовидной железы, преимущественно АТ-рТТГ, АТ-ТПО (IgG₁ [1]), АТ-ТГ (IgG₄ [1, 11]).

В зависимости от функциональных особенностей АТ-рТТГ могут быть стимулирующими (вызывают конформационные изменения рецептора, что приводит к увеличению синтеза тиреоидных гормонов), блокирующими (вызывают снижение функции щитовидной железы; обычно обнаружива-

Рис. 3. Иммунопатогенез болезни Грейвса [12] (адаптировано авторами).

Примечание: ДК — дендритная клетка; CD40, CD40L, CD28, B7-1, B7-2 — ко-стимулирующие молекулы, обеспечивающие усиление сигнала при межклеточном взаимодействии; МНС — молекула главного комплекса гистосовместимости

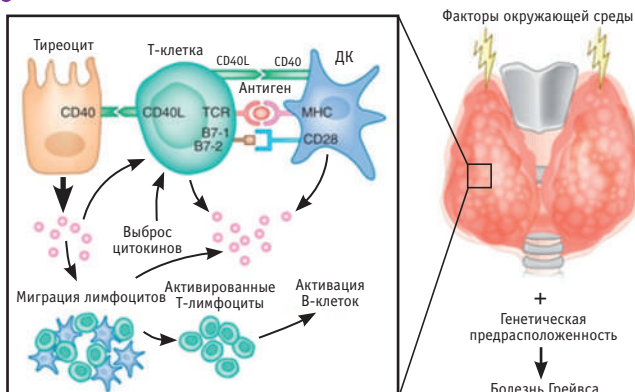
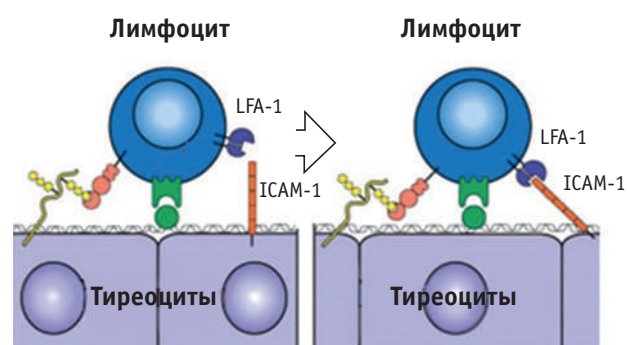


Рис. 4. ICAM-1/LFA-1-путь [14] (адаптировано авторами).

Примечание: ICAM-1 — молекула внутриклеточной адгезии 1, LFA-1 — антиген, ассоциированный с функцией лимфоцитов 1



ются у больных с АИТ, но в некоторых случаях могут быть найдены при БГ) и нейтрализующими (их клиническое значение неизвестно) [1, 11].

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА

СД1 развивается в результате селективной аутоиммунной деструкции β-клеток поджелудочной железы на фоне воспалительной инфильтрации (инсулита) [1, 15]. Заболеваемость варьирует от 0,1/100 000 населения в год в таких странах, как Китай и Венесуэлла, до 36,8/100 000 населения в год в Сардинии [1].

СД1 классически описывается как Т-клеточно-опосредованное заболевание [1, 16–19] (рис. 5):

- иммуно-опосредованная деструкция β-клеток инициируется макрофагами и дендритными клетками, которые представляют АТ наивным CD4⁺Т-клеткам и активируют их; кроме того, АПК секретируют провоспалительные цитокины ИЛ-1В и ИЛ-6, стимулирующие Th17, также в активацию и дифференцировку Т-клеток вовлечены ИЛ-2, ИЛ-12, ИФН-γ, ФНО-α [1];
- CD4⁺Т-лимфоциты активируют CD8⁺Т-лимфоциты, ответственные за разрушение (апоптоз) β-клеток [1];
- количественные и качественные нарушения в системе Treg [1, 15, 18] приводят к экспансии Th17 [1], которые, в свою очередь, усиливают дисбаланс между эффекторными Т-клетками и Treg;
- аутореактивные Т-лимфоциты индуцируют апоптоз β-клеток через перфорины и гранзимы: перфорины встраиваются в клеточную мембрану и формируют поры, через которые в клетки проникают гранзимы, оказывающие протеолитическое действие на митохондрии и ДНК [1]; данный процесс может быть опосредован взаимодействием Fas и FasL [1, 15];
- разрушение β-клеток приводит к высвобождению внутриклеточных антигенов, которые повторно презентуются АПК [1].

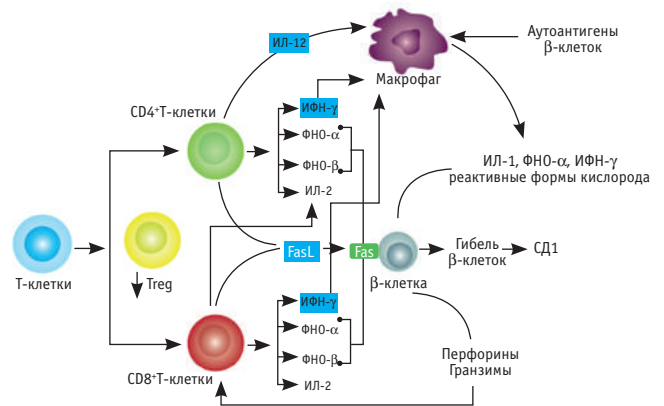
В-клетки играют важную роль в аутоиммунной деструкции островков поджелудочной железы, т. к. осуществляют презентацию пептидов островков Лангерганса аутореактивным Т-лимфоцитам; секрецию провоспалительных цитокинов; продукцию аутоантител против β-клеток [20]. Наиболее изучены АТ к глутаматдекарбоксилазе (АТ-GAD), инсулину (АТ-IAA), трансмембранной тирозинфосфатазе (АТ-IA2), транспортеру цинка (АТ-ZnT8), клеткам островков Лангерганса (АТ-ICA). Однако не исключается наличие и других АТ. АТ как минимум одного вида определяются у более чем 90% больных с впервые выявленным СД1 [1]. Необходимо отметить, что данные серологические маркеры могут быть также обнаружены у 3–4% родственников больных СД1 и в 0,5% случаев в общей популяции [20].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Anaya J.M., Shoenfeld Y., Rojas-Villarraga A., Levy R.A., Cervera R., eds. *Autoimmunity from bench to bedside*. Bogota: El Rosario University Press. School of de Medicine and Health Sciences, CREA; 2013. 856 p.
2. Santaguida M.G., Gatto I., Mangino G., Virili C., Stramazzo I., Fallahi P. et al. *BREG cells in Hashimoto's thyroiditis isolated or associated to further organ-specific autoimmune diseases*. Clin. Immunol. 2017; 184: 42–7. DOI: 10.1016/j.clim.2017.04.012
3. Pyzik A., Grywalska E., Matyjaszek-Matuszek B., Roliński J. *Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far?* J. Immunol. Res. 2015; 2015: 979167. DOI: 10.1155/2015/979167

Рис. 5. Иммунопатогенез сахарного диабета 1 типа (СД1) [1].

Примечание: ИЛ — интерлейкин, ИФН — интерферон, ФНО — фактор некроза опухоли, Fas — Fas-рецептор, FasL — Fas-лиганд, Treg — регуляторные Т-лимфоциты



Роль АТ в патогенезе СД1 до конца не изучена. Предполагается, что их формирование вторично по отношению к аутоиммунной деструкции β-клеток, которая опосредована преимущественно клеточным иммунитетом. [1]. АТ могут быть обнаружены за много лет до клинической манифестации заболевания [15], их титр и абсолютное число являются независимыми предикторами риска развития СД1. Так, согласно данным одного из исследований, 5-летний риск манифестации заболевания составляет 20–25% для носителей одного вида АТ, 50–60% — для носителей двух видов, около 70% — для носителей трех видов и почти 80% — для носителей четырех видов АТ [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя вышесказанное, необходимо отметить, что аутоиммунные эндокринопатии (АЭ) имеют некоторые общие звенья патогенеза. Вместе с тем каждую патологию отличает преобладание того или иного механизма инициации и развития аутоиммунного процесса, что в итоге проявляется различной клинической картиной. Не исключается, что особенности иммунных нарушений могут влиять также на тяжесть течения заболеваний (например, у некоторых пациентов развивается латентный аутоиммунный диабет взрослых или субклинический гипотиреоз, или, наоборот, тиреотоксикоз тяжелого течения). Таким образом, в настоящее время представляется актуальным изучение патогенетических аспектов формирования иммунного дисбаланса при разных АЭ, что позволит впоследствии разработать более эффективные методы лечения при каждом заболевании.

4. Ajjan R.A., Weetman A.P. *The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding*. Horm. Metab. Res. 2015; 47(10): 702–10. DOI: 10.1055/s-0035-1548832
5. Peng S., Li C., Wang X., Liu X., Han C., Jin T. et al. *Increased toll-like receptors activity and TLR ligands in patients with autoimmune thyroid diseases*. Front. Immunol. 2016; 7: 578. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00578
6. Ates I., Arikan M.F., Altay M., Yilmaz F.M., Yilmaz N., Berker D. et al. *The effect of oxidative stress on the progression of Hashimoto's thyroiditis*. Arch. Physiol. Biochem. 2018; 124(4): 351–6. DOI: 10.1080/13813455.2017.1408660
7. Maitra A., Abbas A.K. *Endocrine system*. In: Kumar V., Fausto N., Abbas A.K., eds. *Robbins and cotran pathologic basis of disease*. Philadelphia, Saunders; 2005: 1156–226.

8. Fröhlich E., Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front. Immunol.* 2017; 8: 521. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00521
9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю., Трошина Е.А., Фадеев В.В., Беловалова И.М. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии щитовидной железы. *Пробл. эндокринологии.* 2015; 61(1): 61–74. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Sviridenko N.Yu., Troshina E.A., Fadeev V.V., Belovalova I.M. i dr. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu endokrinnoi oftal'mopatii pri autoimmunnoi patologii shchitovidnoi zhelezy. *Probl. jendokrinologii.* 2015; 61(1): 61–74. (in Russian)]. DOI: 10.14341/probl201561161-74
10. Struja T., Kutz A., Fischli S., Meier C., Mueller B., Recher M. et al. Is Graves' disease a primary immunodeficiency? New immunological perspectives on an endocrine disease. *BMC Med.* 2017; 15(1): 1–15. DOI: 10.1186/s12916-017-0939-9
11. Ben-Skowronek I. Graves' disease — the interaction of lymphocytes and thyroid cells. In.: Mavragani C., ed. *Autoimmune disorders. Pathogenetic aspects.* Intech; 2011: 229–40. DOI: 10.5772/802
12. Huber A.K., Finkelman F.D., Li C.W., Concepcion E., Smith E., Jacobson E. et al. Genetically driven target tissue overexpression of CD40: a novel mechanism in autoimmune disease. *J. Immunol.* 2012; 189(6): 3043–53. DOI: 10.4049/jimmunol.1200311
13. Kristensen B., Hegedüs L., Lundy S.K., Brimnes M.K., Smith T.J., Nielsen C.H. Characterization of regulatory B cells in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *PLoS One.* 2015; 10(5): 1–13. DOI: 10.1371/journal.pone.0127949
14. Parham P. *The immune system.* N.Y.: Garland Science, Taylor & Francis Group; 2009. 480 p.
15. Paschou S.A., Papadopoulou-Marketou N., Chrousos G. P., Kanak-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr. Connect.* 2018; 7(1): R38–46. DOI: 10.1530/EC-17-0347
16. Kleffel S., Vergani A., Tezza S., Nasr M.B., Niewczas M.A., Wong S. et al. Interleukin-10⁺ regulatory B cells arise within antigen-experienced CD40⁺ B cells to maintain tolerance to islet autoantigens. *Diabetes.* 2015; 64(1): 158–71. DOI: 10.2337/db13-1639
17. Burrack A.L., Martinov T., Fife B.T. T cell-mediated Beta cell destruction: autoimmunity and alloimmunity in the context of type 1 diabetes. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2017; 8: 343. DOI: 10.3389/fendo.2017.00343
18. Pugliese A. Autoreactive T cells in type 1 diabetes. *J. Clin. Invest.* 2017; 127(8): 2881–91. DOI: 10.1172/JCI94549
19. Walker L.S.K., von Herrath M. CD4 T cell differentiation in type 1 diabetes. *Clin. Exp. Immunol.* 2015; 183(1): 16–29. DOI: 10.1111/cei.12672
20. Atkinson M.A. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012; 2(11): a007641. DOI: 10.1101/cshperspect.a007641 