

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ СИНДРОМА ШЕГРЕНА,
СОПРОВОЖДАЮЩЕГОСЯ Т ЛИМФОЦИТОПЕНИЕЙ**

Бедулева Л. В.^{1, 2},
Фомина К. В.^{1, 2},
Меньшикова Д. И.¹,
Терентьева О. С.¹,
Юшков Д. П.¹

¹ ФГБОУ ВО Удмуртский государственный университет, Лаборатория молекулярной и клеточной иммунологии, г. Ижевск.

² ФГБУН «Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», Лаборатория биосовместимых материалов г. Ижевск.

**EXPERIMENTAL MODEL OF SJOGREN'S SYNDROME ACCOMPANIED
BY T LYMPHOCYTOPENIA**

Beduleva L. V. ^{a, b},

Fomina K. V. ^{a, b},

Menshikova D. I. ^a,

Terentieva O. S. ^a,

Yushkov D. P. ^a

^a Udmurt State University, Laboratory of Molecular and Cell Immunology, Izhevsk.

^b Udmurt Federal Research Center UB RAS, Laboratory of Biocompatible Materials, Izhevsk.

Резюме

Синдром Шегрена (СШ) - системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся иммуноопосредованным повреждением слюнных и слезных желез. В 5-35 % (по разным данным) случаев синдром Шегрена сопровождается периферической CD3 Т лимфоцитопенией, которая коррелирует с высокой активностью болезни и смертностью. Механизмы развития лимфоцитопении при СШ не известны. Важным инструментом в понимании механизмов развития болезней служат экспериментальные модели. Существующие модели синдрома Шегрена воспроизводят типичные для первичного СШ человека повреждения слюнных желез, включая воспаление слюнных желез и секреторную дисфункцию, но не лимфоцитопению. В настоящем исследовании синдром Шегрена вызывали у крыс Wistar иммунизацией фракцией белков с молекулярной массой 10-35 кДа, выделенной из гомогената слюнных желез мыши методом эксклюзионной хроматографии на сорбенте SepFast SEC 3-70. Крысы получили 3 внутрикожные инъекции антигена - первые две в составе ПАФ, третью – в составе НАФ, с интервалом в 1 неделю. Количество CD3, CD3CD4, CD3CD8 лимфоцитов определяли до иммунизации, спустя 5 и 9 недель после иммунизации методом проточной цитофлуориметрии. Гистологический анализ поднижнечелюстных слюнных желез провели через 12 недель после первой иммунизации. Часть парафиновых срезов слюнных желез окрашивали гематоксилином и эозином, другую - антителами к CD3 крысы для детекции лимфоцитарной инфильтрации. У 33 % крыс выявлено повреждение эпителия зернистых протоков и обнаружены множественные очаги гиперплазии протокового эпителия. Лимфоцитарной инфильтрации на срезах слюнных желез, полученных спустя 12 недель после иницирующей СШ иммунизации, не выявлено, что свидетельствует о транзиторном характере вызванной аутоиммунной реакции против антигенов слюнных желез. У 50% крыс, иммунизированных белками слюнных желез мыши, выявлена хроническая CD4 и CD8 Т лимфоцитопения. Таким образом, нами получена экспериментальная модель аутоиммунного заболевания подобного синдрому Шегрена, которая помимо повреждения слюнных желез воспроизводит хроническую CD4 и CD8 лимфоцитопению. Представленная модель синдрома Шегрена адекватна заболеванию человека, пригодна для изучения его патогенеза, и может быть использована для выяснения механизма развития лимфоцитопении при синдроме Шегрена.

Ключевые слова: Синдром Шегрена; Экспериментальная модель; Лимфоцитопения; Гиперплазия протокового эпителия; Слюнные железы; Проточная цитофлуориметрия.

Abstract

Sjogren's syndrome (SS) is a systemic autoimmune disease characterized by immune-mediated damage to the salivary and lacrimal glands. SS severity and mortality correlate with peripheral CD3⁺ T lymphopenia, which accompanies Sjogren's syndrome in 5-35% of cases. The mechanism underlying the development of lymphopenia in SS remains unclear. Experimental model is an important tool for studying disease mechanisms. Sjogren's syndrome model replicates salivary gland damage typical for human primary SS, but does not reproduce lymphopenia symptoms. Sjogren's syndrome was induced in Wistar rats via intradermal immunization with 10-35 kDa proteins emulsified in CFA, followed by booster injections in CFA and in IFA on day 14 and 28, respectively. The proteins were isolated from the homogenate of mouse salivary glands by size-exclusion chromatography on SepFast SEC 3-70 sorbent. The number of CD3⁺, CD3⁺CD4⁺ and CD3⁺CD8⁺ lymphocytes was determined by flow cytometry. Histological analysis of submandibular salivary gland sections was performed 12 weeks after the initial immunization. The analysis revealed that 33% of rats exhibited damage to the epithelium of granular ducts and multiple foci of ductal epithelium hyperplasia. We suggest a transient nature of the induced autoimmune reaction against salivary gland antigen, as no lymphocytic infiltration was detected in histological analysis. In addition, chronic CD4⁺ and CD8⁺ T lymphopenia was detected in 50% of rats immunized with salivary gland proteins. Thus, we have developed an experimental model of Sjogren's syndrome, which reproduced not only salivary gland damage, but also chronic CD4⁺ and CD8⁺ lymphopenia. This model may serve as a valuable tool for elucidating the mechanisms underlying lymphopenia in Sjogren's syndrome.

Keywords: Sjogren's syndrome; Experimental model; Lymphocytopenia; Ductal epithelial hyperplasia; Salivary glands; Flow cytometry.

1 Введение

Синдром Шегрена (СШ) - системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся иммуноопосредованным повреждением слюнных и слезных желез, приводящим к ксеростомии и ксерофтальмии [12]. СШ может встречаться как самостоятельное заболевание (первичный СШ) или являться проявлением системной манифестации при других аутоиммунных заболеваниях (вторичный СШ), таких как системная красная волчанка (СКВ) и ревматоидный артрит (РА) [3]. При синдроме Шегрена, как и при многих других аутоиммунных заболеваниях в тканях мишенях обнаруживается инфильтрация CD4 Т- и CD8 Т-лимфоцитами [14], что указывает на роль Т лимфоцитов в качестве эффекторов аутоиммунной реакции, наблюдается неспецифический хронический сиалоаденит, который характеризуется повреждением и расширением протоков, атрофией ацинусов и фиброзом [8].

У пациентов с первичным СШ в 5-35 % (по разным данным) случаев встречается периферическая CD3 Т лимфоцитопения, которая коррелирует с высокой активностью СШ и смертностью [1,2]. Анализ субпопуляций Т-клеток показал, что снижено может быть количество CD4 Т-лимфоцитов, а именно наивных клеток, или одновременно и CD4, и CD8 Т лимфоцитов. Снижение количества В клеток и NK-клеток в крови при СШ также может иметь место. Механизмы развития лимфоцитопении при СШ не известны.

Полезным инструментом для изучения патогенеза аутоиммунных заболеваний служат их экспериментальные модели. Существующие модели СШ воспроизводят основные повреждения и нарушения характерные для первичного СШ человека, включая воспаление слюнных желез и секреторную дисфункцию, но не воспроизводят лимфоцитопению [10].

Мы получили экспериментальную модель аутоиммунного заболевания подобного синдрому Шегрена, которая воспроизводит не только повреждение слюнных желез, но и хроническую CD4 и CD8 лимфоцитопению, встречающуюся у пациентов с синдромом Шегрена. Представленная экспериментальная модель СШ адекватна заболеванию человека и пригодна для изучения его патогенеза, в том числе механизмов развития лимфоцитопении.

2 Материалы и методы

Для получения гомогената слюнных желез у белых лабораторных мышей извлекали поднижнечелюстные слюнные железы, промывали 3ФР (рН=7,2) и протирали через сито. Полученный грубый гомогенат разводили десятью объемами холодного 3ФР и гомогенизировали в ультразвуковой ванне (40 кГц) 10 минут. Далее 20 минут гомогенизировали со стеклянным шариком на шейкере Multi-Vortex V-32 (BioSan, Latvia) при +4 °C на максимальной скорости, после чего 10 минут центрифугировали при 15000g. Надосадок смешивали с полным адьювантом Фрейнда (ПАФ) (InvivoGen, США) или неполным адьювантом Фрейнда (НАФ) (InvivoGen, США) в соотношении 1:1 и встряхивали на шейкере до получения стойкой эмульсии.

Самцов крыс Wistar (Питомник лабораторных животных «Рапполово», Россия) возрастом 10 недель иммунизировали внутрикожно гомогенатом слюнных желез мышей (100 мкг белка на крысу, $n=6$). Крысы получили 3 инъекции гомогената, первые две в составе ПАФ, третью – в составе НАФ, с интервалом в 1 неделю. Контрольные животные ($n=3$) получили 3 инъекции ЗФР/адьювант – первые две ЗФР/ПАФ, третья – ЗФР/НАФ, с интервалом в 1 неделю. Кровь забирали у крыс из хвостовой вены перед иммунизацией и еженедельно в течение 9 недель. Количество CD3, CD3CD4, CD3CD8 лимфоцитов определяли методом проточной цитофлуориметрии. Для фенотипирования использовали антитела к CD3- PE/Elab Fluor® 594 (Elabscience, Китай), антитела к CD4-PE/Cyanine7 (Elabscience, Китай), антитела к CD8-PE/Cyanine5.5 (Elabscience, Китай). Измерения проводили на проточном цитофлуориметре CytoFLEX Beckman Coulter. Через 12 недель после первой иммунизации гомогенатом слюнных желез крыс подвергали эвтаназии, извлекали поднижнечелюстные слюнные железы и готовили парафиновые срезы, часть из которых окрашивали гематоксилином и эозином, другую антителами к CD3 крысы (Elabscience, Китай) для детекции лимфоцитарной инфильтрации. Статистический анализ проводили с помощью GraphPad Prism 8.4.3. Для проверки нормальности данных использовался тест Шапиро–Уилка. Достоверность различий оценивалась с использованием теста повторных измерений ANOVA. Отличия считали значимыми при $P < 0,05$.

3 Результаты и обсуждение

Через 12 недель после иницирующей синдром Шегрена иммунизации из крыс были извлечены поднижнечелюстные слюнные железы и проведен их гистологический анализ. У 33 % крыс, иммунизированных гомогенатом слюнных желез выявлено повреждение эпителия зернистых протоков (рис.1А), что визуально выявлялось в виде их расширения. Кроме того, у крыс были выявлены множественные очаги гиперплазии протокового эпителия (рис.1А).

Обнаруженное расширение протоков входит в состав комплекса повреждений слюнной железы при СШ, объединенных под общим названием «неспецифический хронический сиалоаденит» [8], и обнаруживается у 48 % больных синдромом Шегрена [9], а гиперплазия эпителия протоков является одним из показателей лимфоэпителиальных поражений, характерных для 33 % больных СШ [9, 8]. Следовательно, изменения, найденные в слюнных железах крыс, иммунизированных гомогенатом слюнных желез мышей, подобны изменениям при СШ.

Лимфоцитарная инфильтрация слюнных желез крыс отсутствовала. Наличие разрушений эпителия зернистых протоков и гиперплазии протокового эпителия при отсутствии инфильтрации, изученной спустя 12 недель после индукции СШ, указывает на то, что аутоиммунная реакция против антигенов слюнных желез носила транзиторный характер, и к 12 неделе завершилась.

Как отмечалось выше, первичный СШ может сопровождаться периферической лимфоцитопенией.

Анализ количества лимфоцитов, CD3, CD4, CD8 клеток в периферической крови крыс с индуцированным СШ, выявил CD4 и CD8 Т лимфоцитопению у 50% крыс, иммунизированных гомогенатом слюнных желез (рис.1В). В отличие от реакции против эпителия слюнных желез, которая была транзиторной, Т лимфоцитопения носила хронический характер. Самое глубокое снижение количества CD4 и CD8 лимфоцитов найдено у крысы, характеризующейся сильным повреждением зернистых протоков.

Таким образом вызванный у крыс Wistar синдром Шегрена воспроизводит не только повреждение слюнных желез, но хроническую лимфоцитопению, в том числе CD4 и CD8 лимфоцитопению.

Лимфоцитопенией нередко сопровождаются не только, синдром Шегрена, но и другие аутоиммунные заболевания человека, такие как инсулин-зависимый сахарный диабет, РА, СКВ, анкилозирующий спондилит и целиакия [7]. Известен также редкий клинический синдром, получивший название идиопатическая CD4 лимфоцитопения, критериями которой являются истощение CD4 Т-лимфоцитов (абсолютный уровень Т лимфоцитов CD4 <300 клеток/мкл или <20% от общего числа лимфоцитов как минимум в двух отдельных временных точках с интервалом не менее 6 недель) и как следствие СПИД-подобный синдром в отсутствие ВИЧ-инфекции или определенного иммунодефицита, или терапии, вызывающей снижение количества CD4 Т-клеток [16]. Среди пациентов с синдромом идиопатической CD4 лимфоцитопении распространены различные аутоиммунные заболевания, включая СКВ, болезнь Грейвса, антифосфолипидный синдром, аутоиммунная гемолитическая анемия, псориаз, витилиго, язвенный колит, аутоиммунный тиреоидит [16, 4] и их следует рассматривать как часть этого синдрома [4]. Лимфоцитопения при аутоиммунных заболеваниях является серьезной проблемой, усугубляет течение болезни и осложняет назначение лечения, так как требует отмены иммуносупрессантов. Механизмы развития лимфоцитопении и причинно-следственные связи между лимфоцитопенией и аутоиммунным заболеванием, не ясны. При идиопатической CD4 лимфоцитопении выявлены аутоантитела против CD4 Т клеток, в том числе связанные с поверхностью CD4 лимфоцитов [13, 15, 5], что предполагает аутоиммунную природу идиопатической CD4 лимфоцитопении. Некоторые авторы рассматривают лимфоцитарную недостаточность как причину развития аутоиммунного заболевания [7]. Предполагается, что лимфопения способствует гомеостатической пролиферации Т лимфоцитов, направленной на поддержание размера популяции клеток, что может сопровождаться потерей разнообразия Т клеточных рецепторов и увеличением количества аутореактивных эффекторных Т-клеток [6, 11].

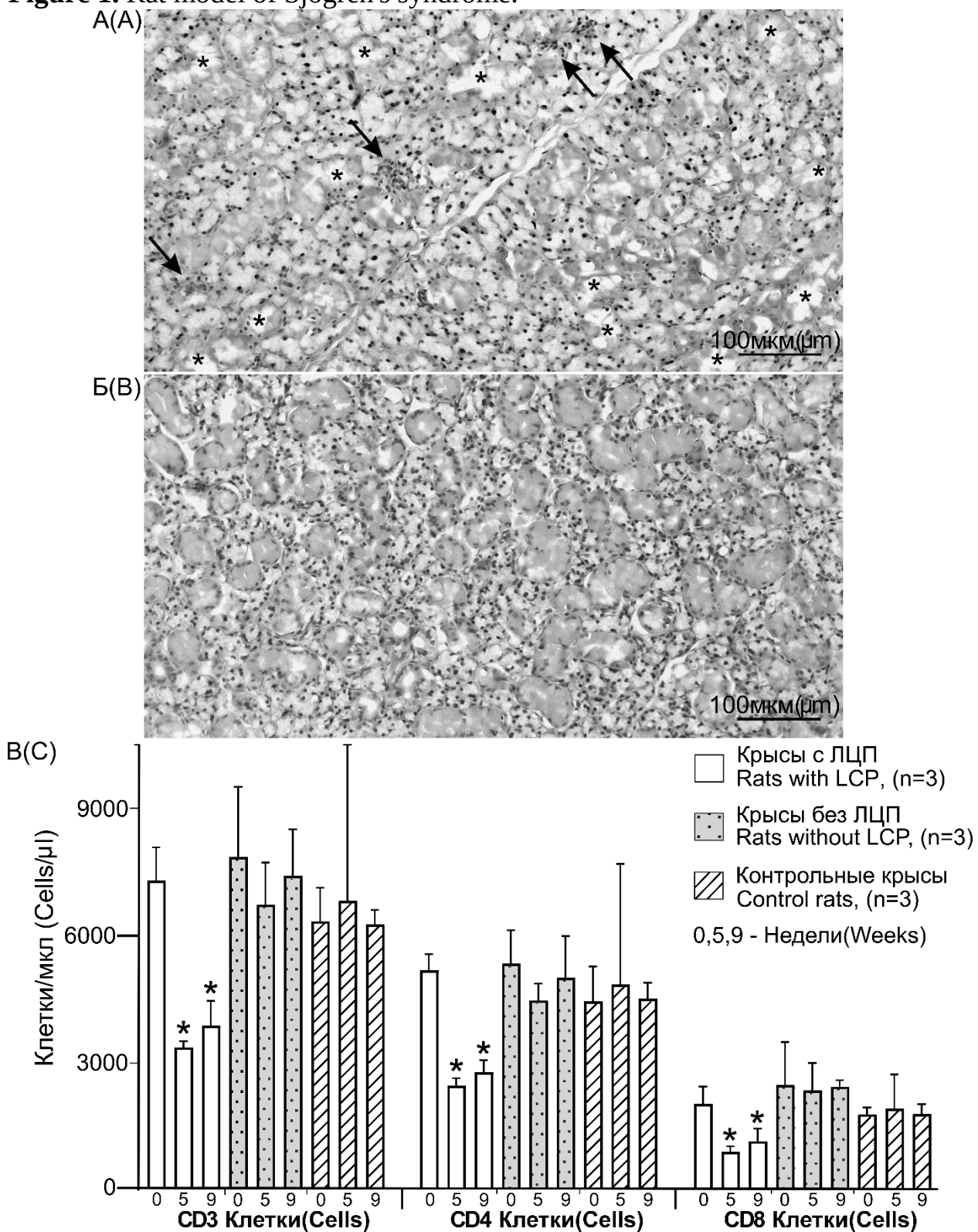
Полученная нами экспериментальная модель может быть полезна для изучения феномена лимфоцитопении при синдроме Шегрена, выяснения механизма его развития и испытания средств терапии.

131 Таким образом, нами получена новая экспериментальная модель
132 аутоиммунного заболевания подобного синдрому Шегрена. В отличие от
133 существующих экспериментальных моделей СШ новая модель воспроизводит
134 не только повреждение слюнных желез, но и хроническую лимфоцитопению
135 в том числе CD4 и CD8 лимфоцитопению, встречающуюся у пациентов с
136 синдромом Шегрена. Модель может быть использована для изучения
137 патогенеза СШ, в том числе механизмов развития лимфоцитопении.

138 Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего
139 образования Российской Федерации (FEWS - 2024 - 0002).

РИСУНКИ

Рисунок 1. Изменения у крыс с индуцированным синдромом Шегрена.
Figure 1. Rat model of Sjogren's syndrome.



Примечание: А, Б. Поперечные срезы поднижнечелюстных слюнных желез крыс, иммунизированных гомогенатом слюнных желез мыши. А. Слюнная железа с очагами гиперплазии (стрелки), разрушением протокового эпителия

и расширением протоков (звездочки); Б. Слюнная железа без повреждений. Окраска Н&Е. В. Количество CD3, CD3CD4, CD3CD8 лимфоцитов в крови крыс, иммунизированных гомогенатом слюнных желез мыши. Данные представлены как среднее ($n=3$) $\pm$ SD. *Статистически значимо по отношению к значению до иммунизации (тест повторных измерений ANOVA test, $p < 0,05$). ЛЦП – лимфоцитопения.

Note: A, B. Cross sections of the submandibular salivary glands of rats immunized with a mouse salivary gland homogenate. H&E staining. A. Salivary gland with foci of hyperplasia (arrows), destruction of the ductal epithelium and dilation of the ducts (asterisks); B. Salivary gland without damage. C. Peripheral blood CD3, CD3CD4, CD3CD8 lymphocyte counts in rats immunized with a mouse salivary gland homogenate. The data are presented as mean ($n=3$) $\pm$ SD. *Statistically significant in relation to pre-immunization level (ANOVA test, repeated measures, $p < 0.05$). LCP – lymphocytopenia.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Фомина Ксения Владимировна^{1,2}, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной и клеточной иммунологии ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет»; старший научный сотрудник лаборатории биосовместимых материалов ФГБУН «Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», Ижевск, Россия;

адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Университетская, 1;

факс: 8(341)291-64-26;

телефон: 8(341)291-64-26;

e-mail: fomiksa@yandex.ru

Fomina Kseniya V.^{a,b}, PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Molecular and Cell Immunology, Udmurt State University; Senior Research Associate, Laboratory of Biocompatible Materials, Udmurt Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Izhevsk, Russian Federation; address: 426034, Izhevsk, Universitetskaya St, 1;

fax: 8(341)291-64-26;

telephone: 8(341)291-64-26;

e-mail: fomiksa@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Бедулева Любовь Викторовна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной и клеточной иммунологии ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет»; ведущий научный сотрудник лаборатории биосовместимых материалов ФГБУН «Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», Ижевск, Россия;

Beduleva Liubov V., PhD, MD (Biology), Professor, Chief Research Associate, Laboratory of Molecular and Cell Immunology, Udmurt State University; Leading Research Associate, Laboratory of Biocompatible Materials, Udmurt Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Izhevsk, Russian Federation

Меньшикова Дарья Игоревна, инженер-исследователь лаборатории молекулярной и клеточной иммунологии ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», Ижевск, Россия;

Menshikova Daria I., Research Engineer, Laboratory of Molecular and Cell Immunology, Udmurt State University, Izhevsk, Russian Federation;

Терентьева Оксана Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной и клеточной иммунологии ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», Ижевск, Россия;

Terentieva Oksana S., Junior Researcher Associate, Laboratory of Molecular and Cell Immunology, Udmurt State University, Izhevsk, Russian Federation;

Юшков Данил Павлович, инженер-исследователь лаборатории молекулярной и клеточной иммунологии ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», Ижевск, Россия;

Yushkov Danil P., Research Engineer, Laboratory of Molecular and Cell Immunology, Udmurt State University, Izhevsk, Russian Federation

Блок 3. Метаданные статьи

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ СИНДРОМА ШЕГРЕНА,
СОПРОВОЖДАЮЩЕГОСЯ Т ЛИМФОЦИТОПЕНИЕЙ
EXPERIMENTAL MODEL OF SJOGREN'S SYNDROME ACCOMPANIED BY
T LYMPHOCYTOPENIA

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ЛИМФОПЕНИЯ В МОДЕЛИ СИНДРОМА ШЕГРЕНА
LYMPHOPENIA IN THE SJOGREN'S SYNDROME MODEL

Ключевые слова: Синдром Шегрена; Экспериментальная модель; Лимфоцитопения; Гиперплазия протокового эпителия; Слюнные железы; Проточная цитофлуориметрия.

Keywords: Sjogren's syndrome; Experimental model; Lymphocytopenia; Ductal epithelial hyperplasia; Salivary glands; Flow cytometry.

Иммунологические чтения в Челябинске.

Количество страниц текста – 4,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 1.

22.02.2025

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	Aoki A., Ohno S., Ueda A., Ideguchi H., Ohkubo T., Hagiwara E., Shirai A., Oketani M., Nagaoka S., Senuma A., Ohota S., Matsunaga K., Ishigatsubo Y. Hematological abnormalities of primary Sjogren's syndrome. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi., 2000, Vol. 23, no. 2, pp. 124-128. Japanese.	-	https://doi.org/10.2177/jsci.23.124
2	Brito-Zerón P., Kostov B., Solans R., Fraile G., Suárez-Cuervo C., Casanovas A., Rascón F.J., Qanneta R., Pérez-Alvarez R., Ripoll M., Akasbi M., Pinilla B., Bosch J.A., Nava-Mateos J., Díaz-López B., Morera-Morales M.L, Gheitasi H., Retamozo S., Ramos-Casals M.; SS Study Group, Autoimmune Diseases Study Group (GEAS), Spanish Society of Internal Medicine (SEMI). Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045	-	https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206418

	patients. Ann Rheum Dis., 2016, Vol. 75, no. 2, pp. 348-355.		
3	Chiorini J.A., Cihakova D., Ouellette C.E., Caturegli P. Sjögren syndrome: advances in the pathogenesis from animal models. J Autoimmun., 2009, Vol. 33, no. 3-4, pp. 190-196.	-	https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.09.009
4	Cudrici C.D., Boulougoura A., Sheikh V., Freeman A., Sortino O., Katz J.D., Sereti I., Siegel R.M. Characterization of autoantibodies, immunophenotype and autoimmune disease in a prospective cohort of patients with idiopathic CD4 lymphocytopenia. Clin Immunol., 2021, Vol. 224, pp. 108664.	-	https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108664
5	Henriksson G., Manthorpe R., Bredberg A. Antibodies to CD4 in primary Sjögren's syndrome. Rheumatology (Oxford)., 2000, Vol. 39, no. 2, pp. 142-147.	-	https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.2.142
6	Khoruts A., Fraser J.M. A causal link between lymphopenia and autoimmunity. Immunol Lett., 2005, Vol. 98, no. 1, pp. 23-31.	-	https://doi.org/10.1016/j.imlet.2004.10.022
7	King C., Ilic A., Koelsch K., Sarvetnick N. Homeostatic expansion of T cells during immune insufficiency generates autoimmunity. Cell., 2004, Vol. 117, no. 2, pp. 265-277.	-	https://doi.org/10.1016/s0092-8674(04)00335-6
8	Liao R., Yang H.T., Li H., Liu L.X., Li K., Li J.J., Liang J., Hong X.P., Chen Y.L., Liu D.Z. Recent advances of	-	https://doi.org/10.3389/fmed.2021.792593

	salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. Front Med (Lausanne)., 2022, Vol. 8, pp. 792593.		
9	Llamas-Gutierrez F.J., Reyes E., Martínez B., Hernández-Molina G. Histopathological environment besides the focus score in Sjögren's syndrome. Int J Rheum Dis., 2014, Vol. 17, no. 8, pp. 898-903.	-	https://doi.org/10.1111/1756-185X.12502
10	Mieliauskaitė D., Kontenis V., Šiaurys A. Lessons from animal models in Sjögren's syndrome. Int J Mol Sci., 2023, Vol. 24, no. 16, pp. 12995.	-	https://doi.org/10.3390/ijms241612995
11	Monti P., Scirpoli M., Maffi P., Ghidoli N., De Taddeo F., Bertuzzi F., Piemonti L., Falcone M., Secchi A., Bonifacio E. Islet transplantation in patients with autoimmune diabetes induces homeostatic cytokines that expand autoreactive memory T cells. J Clin Invest., 2008, Vol. 118, no. 5, pp. 1806-1814.	-	https://doi.org/10.1172/JCI35197
12	Negrini S., Emmi G., Greco M., Borro M., Sardanelli F., Murdaca G., Indiveri F., Puppo F. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. Clin Exp Med., 2022, Vol. 22, no. 1, pp. 9-25.	-	https://doi.org/10.1007/s10238-021-00728-6
13	Perez-Diez A., Wong C.S., Liu X., Mystakelis H., Song J., Lu Y., Sheikh V., Bourgeois J.S., Lisco A., Laidlaw E., Cudrici C., Zhu C., Li Q.Z., Freeman A.F., Williamson P.R., Anderson M., Roby G., Tsang J.S., Siegel R., Sereti I. Prevalence and pathogenicity of autoantibodies in patients with idiopathic CD4	-	https://doi.org/10.1172/JCI136254

	lymphopenia. J Clin Invest., 2020, Vol. 130, no. 10, pp. 5326-5337.		
14	Ríos-Ríos W.J., Sosa-Luis S.A., Torres-Aguilar H. T cells subsets in the immunopathology and treatment of Sjogren's syndrome. Biomolecules., 2020, Vol. 10, no. 11, pp.1539.	-	https://doi.org/10.3390/biom10111539
15	Salit R.B., Hankey K.G., Yi R., Rapoport A.P., Mann D.L. Detection of CD4(+) T-cell antibodies in a patient with idiopathic CD4 T lymphocytopenia and cryptococcal meningitis. Br J Haematol., 2007, Vol. 139, no. 1, pp. 133-137.	-	https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06781.x
16	Zonios D.I., Falloon J., Bennett J.E., Shaw P.A., Chaitt D., Baseler M.W., Adelsberger J.W., Metcalf J.A., Polis M.A., Kovacs S.B., Kovacs J.A., Davey R.T., Lane H.C., Masur H., Sereti I. Idiopathic CD4+ lymphocytopenia: natural history and prognostic factors. Blood., 2008, Vol. 112, no. 2, pp. 287-294.	-	https://doi.org/10.1182/blood-2007-12-127878