

Г. Л. Снизур, С. С. Сурин

Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра биологии, Россия;
Волгоградский медицинский научный центр,
отдел клинической и экспериментальной медицины, лаборатория патоморфологии, Россия

РОЛЬ АУТОФАГИИ В ПОДДЕРЖАНИИ БАЛАНСА КЛЕТОЧНОЙ ПОПУЛЯЦИИ ИНСУЛОЦИТОВ

УДК 576.32/.36

Аутофагия – это высококонсервативный гомеостатический внутриклеточный процесс, характерный только для эукариот и способствующий деградации белков с аномальной третичной структурой, удалению дефектных или избыточных органелл и устойчивости к различным типам повреждений. Аутофагия играет ключевую роль в клеточном метаболизме, гомеостазе внутриклеточной среды и функционировании органелл, таких как митохондрии и эндоплазматический ретикулум. Нарушение аутофагической активности из-за старения, ожирения или генетической предрасположенности может быть фактором развития дисфункции инсулоцитов и, как следствие, сахарного диабета [29]. Статья представляет собой обзор современных данных о функции аутофагии в процессе поддержания гомеостатического равновесия в В-эндокриноцитах поджелудочной железы.

Ключевые слова: клеточная гибель, пролиферация, инсулоциты, клеточный метаболизм.

G. L. Snigur, S. S. Surin

ROLE OF AUTOPHAGY IN MAINTAINING THE BALANCE OF THE CELL POPULATION OF INSULOCYTES

Autophagy is a highly conserved homeostatic intracellular process, typical only to eukaryotes, whose function contributes to the degradation of proteins with an abnormal tertiary structure, the removal of defective or excess organelles and resistance to various types of damage. Autophagy plays a key role in cellular metabolism, intracellular homeostasis and the function of organelles such as mitochondria and endoplasmic reticulum. Disruption of autophagic activity due to aging, obesity, or genetic predisposition may be a factor for development of insulocyte dysfunction and, as a consequence, diabetes mellitus [29]. The article is a review of modern data on the function of autophagy in the process of maintaining homeostatic equilibrium in the B-endocrinocytes of the pancreas.

Key words: cell death, proliferation, insulocytes, cell metabolism.

Аутофагия (в переводе с греческого «самопоедание»), в отличие от гетерофагии или ксенофагии, характеризуется лизосомной деградацией собственного материала клеток, при которой происходит деградация внеклеточных или чужеродных мишеней. Аутофагия играет важную роль в клеточном метаболизме млекопитающих. Нарушения аутофагии лежат в основе множества заболеваний сердечно-сосудистой системы, в развитии новообразований и нейродегенеративных расстройств, а также сахарного диабета. В связи с чем аутофагия играет важнейшую роль в функционировании и выживании инсулоцитов [9, 22, 28].

Аутофагия – фундаментальный процесс, при котором происходит перестройка субклеточной мембраны, изолирующей цитоплазму, органеллы и белки, а также образование аутофагосомы, необходимой для разложения и рециркуляции агрегированных белков и поврежденных органелл в клетках эукариот [29].

Существует три основных типа аутофагии: макроаутофагия, микроаутофагия и шаперон-опосредованная аутофагия, которые являются важными катаболическими процессами. Также описаны второстепенные типы аутофагии, например, избирательная аутофагия с помощью шаперона и эндосомная микроаутофагия с помощью шаперона [11].

Изначально аутофагия считалась неселективной в отношении ее целей (основная аутофагия), однако на сегодняшний момент известно, что аутофагия может воздействовать на определенные органеллы или молекулы (избирательная аутофагия). Таким образом, каждый конкретный тип аутофагии имеет свое собственное название, например, митофагия, ER-фагия (аутофагия эндоплазматического ретикулума), пексофагия, гранулофагия, рибофагия, липофагия и т. д. Каждый тип избирательной аутофагии также выполняет свою собственную

функцию в зависимости от целевой органеллы или молекулы. Такие разнообразные типы избирательной аутофагии имеют в большей степени общие механизмы, но отличаются собственными специализированными функциями. Процесс аутофагии можно условно разделить на три стадии: инициация, расширение и деградация [29].

Аутофагия также может действовать как адаптивный механизм, обеспечивающий выживание и продление жизни клеток в условиях метаболического, генотоксического или гипоксического стресса за счет использования клеточных материалов в качестве питательных веществ [9]. Однако обширная аутофагия или отсутствие аутофагии могут приводить к гибели клеток, что является важнейшим фактором в поддержании баланса клеточных популяций [14]. К примеру, у мышей с дефицитом аутофагии наблюдается повышенный апоптоз инсулоцитов [10].

Нарушение аутофагии приводит к стрессу инсулоцитов, клеточной дегенерации и нарушению секреции инсулина, что может способствовать прогрессированию состояния инсулинорезистентности при сахарном диабете [29].

Аутофагия включает образование двойной мембранной структуры, называемой фагофором, которая превращается в единую мембранную структуру, называемую аутофагосомой [10].

Делеция одного из ключевых белков аутофагии – Atg7 в инсулоцитах снижает бета-клеточную массу и функциональность поджелудочной железы из-за усиления апоптоза и снижения пролиферации В-эндокриноцитов [15].

Легкая цепь 3 белка ассоциированного с микро-трубочками (LC3), также называемого Atg8, убиквитин-подобный белок, конъюгирован с Atg3 посредством действия Atg7, а промежуточное соединение Atg8-Atg3 рекрутируется на мембрану аутофагосомы посредством взаимодействия между Atg3 и Atg12. Затем Atg8 конъюгирует со своей липидной мишенью – фосфатидилэтаноламином в мембране, образуя LC3-II [1]. Следовательно, LC3-II является значимым биомаркером аутофагии [8].

После обработки LC3-II локализуется как на внешней, так и на внутренней стороне мембраны аутофагосомы. Протеин LC3-II с внешней стороны мембраны выделяется в цитозоль.

У млекопитающих существует семь белков, связанных с LC3, включая LC3A (два варианта сплайсинга), LC3B, LC3C, GABARAP, GABARAPL1 и GABARAPL2 [16].

После завершения формирования аутофагосомы она сливается с лизосомой, и лизосомальные ферменты осуществляют гидролиз

захваченных органелл и макромолекул. Когда питательные вещества становятся доступными и реактивируется mTORC1 – образуются протоллизосомные каналы, которые в конечном итоге созревают в функциональные лизосомы, завершая полный цикл аутофагического процесса [12].

Существуют данные о снижении аутофагии с возрастом. Экспрессия нескольких генов аутофагии, включая Beclin 1 или Atg5-Atg12, была снижена в некоторых тканях старых мышей, что сопровождалось повышенной активностью mTOR [20]. Снижение аутофагической активности при старении может быть вызвано сниженной экспрессией моторных белков, таких как KIFC3, направляющих движение лизосом к перинуклеарной области для слияния с аутофагосомой [13]. Таким образом, недостаточность неселективной или селективной аутофагии из-за старения может способствовать дисфункции инсулоцитов. Недостаточность аутофагии при старении, дислипидемии или генетической предрасположенности может способствовать снижению бета-клеточной массы и нарушению углеводного обмена [29].

Доказано, что митохондрии и эндоплазматический ретикулум играют важнейшую роль в выживании или функционировании бета-эндокриноцитов и чувствительности к инсулину тканей-мишеней.

В свою очередь, аутофагия важна в поддержании количества этих органелл, а нарушение её регуляции может привести к дисфункции или смерти В-эндокриноцитов, или аномальной чувствительности к инсулину в тканях-мишенях [10].

Ассоциированные с сахарным диабетом глюко- и липотоксичность способствуют нарушению функционирования инсулоцитов и являются факторами, провоцирующими развитие сахарного диабета 2-го типа. При этом нарушаются процессы индукции аутофагии, снижается жизнеспособность инсулоцитов и запускается их апоптоз. В свою очередь, стимуляция аутофагии ингибирует гибель инсулоцитов и является одним из главных регуляторов гомеостаза В-эндокриноцитов. В этом случае аутофагия может действовать как защитный механизм в инсулоцитах во время высококалорийной диеты [2, 10].

Экспериментальное ингибирование аутофагии у мышей приводит к снижению бета-клеточной массы и секреции инсулина, что является свидетельством ее необходимости для нормального гомеостаза в инсулоцитах [7]. Однако чрезмерная индукция аутофагии (например, при лечении рапамицином) нарушает функцию островков как *in vitro*, так и *in vivo* [14].

Было установлено, что избыток нутриентов – основная причина снижения количества и функциональной активности инсулоцитов при сахарном диабете 2-го типа [10].

Влияние липидной перегрузки на аутофагию *in vivo* может также зависеть от ее продолжительности. Исследователи сообщали об увеличении и уменьшении аутофагического потока после кратковременного и длительного поддержания высокожировой диеты соответственно [5]. Хроническая липотоксичность вызывает нарушение аутофагического обмена, что ведёт к гибели клеток. Это согласуется с данными о повышенной аккумуляции аутофагосом при сахарном диабете 2-го типа у человека и грызунов [10].

Предполагается, что жирные кислоты являются основной причиной ожирения и сахарного диабета, причем насыщенные жирные кислоты особенно пагубно влияют на инсулоциты, тогда как ненасыщенные жирные кислоты играют защитную роль [10].

Аутофагическая активность снижается в инсулоцитах пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и В-эндокриноцитах грызунов с сахарным диабетом, индуцированным высококалорийной диетой с большим количеством жиров и глюкозы. Высокое потребление только глюкозы умеренно увеличивает массу бета-эндокриноцитов и секрецию инсулина, что указывает на появление адаптивного ответа инсулоцитов. Гипергликемия и дислипидемия – это общие черты сахарного диабета 2-го типа [10].

Гиперактивация рецептора комплекса рапамицина 1 млекопитающих (mTORC1), регулирующего аутофагию и играющего важную роль в увеличении бета-клеточной массы, а также улучшении толерантности к глюкозе, происходит при перегрузке питательными веществами. Гибель клеток, вызванная токсичностью питательных веществ, происходит из-за нарушения аутофагии и опосредуется активацией mTORC1 в инсулоцитах, что приводит к развитию стресса эндоплазматического ретикулума, способствуя дисфункции и уменьшению бета-клеточной массы в условиях метаболического стресса [22].

Клинические исследования показали снижение экспрессии LAMP-2 (мембранного протеина 2, ассоциированного с лизосомами) и катепсинов В и D, которые участвуют в последних стадиях аутофагии, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, что еще раз подчеркивает связь нарушения аутофагии с развитием сахарного диабета [2].

Патогенез сахарного диабета 1-го типа чаще всего рассматривается иммуноцентриче-

ски из-за ведущей роли аутоагрессии в апоптозе инсулоцитов [17]. Кроме того, сообщалось о заметном синергетическом эффекте свободных жирных кислот и повышенного содержания глюкозы в индукции гибели бета-клеток человека [10].

Аутофагия также играет ключевую роль в поддержании энергетического гомеостаза в условиях ограниченного количества питательных веществ (например, голодания). Нарушение регуляции аутофагии способствует развитию многих метаболических заболеваний например, сахарного диабета, ожирения и атеросклероза [22].

Существуют данные, демонстрирующие повышенные уровни секреции проинсулина В-эндокриноцитами с дефицитом аутофагии [7]. Проинсулин быстро проникает в эндоплазматический ретикулум (ER) и подвергается окислительному фолдингу. Проинсулин, имеющий не правильную третичную структуру, может расщепляться посредством процесса, называемого ER-ассоциированной деградацией (ERAD), который включает транслокацию на цитозольную сторону мембраны ER с последующим убиквитинированием и доставкой в протеасомы для деградации. Проинсулин с правильной структурой транспортируется в цис-Гольджи, затем движется вперед между множественными цистернами в сеть транс-Гольджи, где цистерны распадаются с образованием носителей, которые переносят белки к плазматической мембране, секреторным гранулам, эндосомам и лизосомам [4].

Значительное количество проинсулина быстро доставляется в аутофагосомы и направляется на лизосомную деградацию. Влияние этого пути на уровень проинсулина является значимым, поскольку кратковременное ингибирование лизосомной деградации значительно увеличивает стабильное содержание проинсулина [7]. Стимуляция бета-клеток с высоким содержанием глюкозы может значительно усилить биосинтез проинсулина [24].

Подавление аутофагии может вызвать увеличение секреции инсулина в краткосрочной перспективе за счет стресса эндоплазматического ретикулума и, как следствие, дегенерацию бета-клеток и дефицит инсулина в долгосрочной перспективе [7].

Аутофагическая деградация проинсулина дикого типа имеет важные патофизиологические последствия для развития дефицита инсулина при сахарном диабете. Поэтому большим потенциалом обладают новые терапевтические стратегии для управления клиренсом проинсулина в качестве средств увеличения секреции инсулина при сахарном диабете 2-го типа [7].

Бета-эндокриноциты подвергаются воздействию экзогенных повреждающих факторов, таких как провоспалительные цитокины или избыток глюкозы, которые могут индуцировать накопление вызывающих повреждение активных форм кислорода (АФК) во время патогенеза сахарного диабета. Аутофагия бета-эндокриноцитов может уменьшить количество активных форм кислорода для защиты от апоптоза [23].

Накопление активных форм кислорода в инсулоцитах является пусковым сигналом во время развития сахарного диабета [26]. Низкие уровни АФК могут способствовать индукции сигнальных путей в бета-эндокриноцитах, отвечающих за пролиферацию [25].

Поддержание целостности митохондрий особенно важно для выживания клеток, поскольку митохондрии особенно чувствительны к повреждению от активных форм кислорода. Митохондриальная ДНК, частично существующая в одноцепочечной конформации, недостаточно защищена нуклеосомоподобными структурами, в отличие от геномной ДНК. Таким образом, митофагия, служащая для поддержания функции митохондрий, является важным элементом в поддержании энергетического баланса и защиты от окислительного стресса [26].

Аутофагия снижает количество АФК, способствует выживанию инсулоцитов и имеет важнейшее значение для сохранения различных органелл, таких как митохондрии и эндоплазматический ретикулум, а также является одним из главных факторов в физиологии инсулоцитов [19]. Нарушение регуляции аутофагии инсулоцитов способствует развитию сахарного диабета [26].

Известно, что инсулоциты с дефицитом аутофагии восприимчивы к ER стрессу, связанному ожирением [10]. Несмотря на то, что недостаток питательных веществ вызывает аутофагию в большинстве типов клеток, в инсулоцитах нехватка нутриентов подавляет этот процесс. При голодании формирующиеся секреторные гранулы инсулина разлагаются лизосомами в процессе SINGD (stress-induced nascent granule degradation), а не аутофагией. Питательные вещества, высвобождаемые благодаря SINGD, ингибируют аутофагию. Происходит SINGD вблизи тел Гольджи и может подавляться протеинкиназой D, которая, в свою очередь, ингибируется киназой p38δ. Во время голодания SINGD и ингибирование аутофагии могут служить механизмом снижения экспрессии инсулина [18].

Метаболические эффекты генетической гиперактивации аутофагии были изучены по транс-

генной экспрессии *Becn1F121A*, который ингибирует связывание белков *Becn1* и *Bcl-2* и делает конститутивно активным *Becn1*, что приводит к устойчивой аутофагии в условиях отсутствия ее индукторов [3, 6].

Гетерозиготные и гомозиготные мыши с трансгенной экспрессией *Becn1F121A*, получавшие высококалорийное питание, показали улучшенную чувствительность к инсулину из-за уменьшения стресса эндоплазматического ретикулума в тканях-мишенях инсулина. Однако у тех же мышей развилась повышенная толерантность к глюкозе по сравнению с нетрансгенными мышами из-за снижения высвобождения инсулина из β-эндокриноцитов [6]. Такое явление было связано с деградацией гранул инсулина в результате гиперактивной аутофагии инсулоцитов, что было названо «везикофагией», аутофагической деградацией гранул инсулина. Предполагается, что везикофагия играет роль в ингибировании дополнительного высвобождения инсулина во время голодания и может отличаться от кринофагии, прямого слияния гранул инсулина с лизосомами [6].

Если недостаточность аутофагии в инсулоцитах является причиной снижения бета-клеточной массы, связанной с развитием сахарного диабета, усиление аутофагии с помощью фармакологических средств или других методов может быть перспективным способом его лечения или профилактики. Некоторые антидиабетические препараты, такие как метформин, розиглитазон или агонисты рецепторов глюкогоноподобного пептида-1 вызывают улучшение метаболизма частично за счет усиления аутофагической активности [14].

Некоторые химические вещества способны улучшать метаболический профиль мышей с ожирением или сахарным диабетом, но стоит отметить, что их влияние в основном оказывается на инсулинорезистентность, а не на дисфункцию инсулоцитов. Недавние исследования с использованием высокопроизводительного скрининга малых молекул усилителей аутофагии выявили несколько агентов, которые могут усиливать аутофагическую активность за счет активации транскрипционного фактора *Tfeb*, главного регулятора экспрессии генов аутофагии и лизосомного биогенеза [5, 27].

Информация о новых маркерах, новых рецепторах или адаптерах аутофагии, связанных с селективной аутофагией, позволит изучать структурные особенности избирательной аутофагии, связанной с функционированием инсулоцитов при нарушении углеводного обмена. Этот факт актуализирует роль дисфункции

органелл в патогенезе заболевания и составит базис для разработки новых подходов к терапии сахарного диабета [29].

ЛИТЕРАТУРА

1. Активация аутофагии в периферических мононуклеарных клетках при боковом амиотрофическом склерозе / И. А. Кочергин, А. И. Тухватулин, Д. Ю. Логунов, М. Н. Захарова. – Текст : непосредственный // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2016. – № 4. – С. 26 – 31.
2. Молекулярные механизмы эвазии вирусов от иммунного надзора при аутофагии / М. К. Гулимов, Ю. И. Аммур, А. С. Селезнев [и др.]. – Текст : непосредственный // *Иммунология*. – 2020. – № 41 (5). – С. 448 – 457.
3. A Becn1 mutation mediates hyperactive autophagic sequestration of amyloid oligomers and improved cognition in Alzheimer's disease / A. Rocchi, S. Yamamoto, T. Ting, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *PLoS Genetics*. – 2017. – Vol. 13 (8). – e1006962.
4. A minimal self-organisation model of the Golgi apparatus / Q. Vagne, J.-P. Vrel, P. Sens. – Text (visual) : unmediated // *eLife*. – 2020. – Vol. 9. – e47318.
5. A novel autophagy enhancer as a therapeutic agent against metabolic syndrome and diabetes / H. Lim, Y.-M. Lim, K. H. Kim, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Nature Communications*. – 2018. – Vol. 9 (1). – P. 1438.
6. Autophagy Differentially Regulates Insulin Production and Insulin Sensitivity / S. Yamamoto, K. Kuramoto, N. Wang, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Cell Reports*. – 2018. – Vol. 23 (11). – P. 3286 – 3299.
7. Autophagy is a major regulator of beta cell insulin homeostasis / Y. Riahi, J. D. Wikstrom, E. Bachar-Wikstrom, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Diabetologia*. – 2016. – Vol. 59 (7). – P. 1480 – 1491.
8. Autophagy pathway: Cellular and molecular mechanisms / L. Yu, Y. Chen, Sh. A. Tooze. – Text (visual) : unmediated // *Autophagy*. – 2018. – Vol. 14 (2). – P. 207 – 215.
9. Autophagy Protects against Palmitic Acid-Induced Apoptosis in Podocytes in vitro / Xu-Shun Jiang, Xue-Mei Chen, Jiang-Min Wan, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Scientific reports*. – 2017. – Vol. 7. – P. 42764.
10. Autophagy protects pancreatic beta cell mass and function in the setting of a high-fat and high-glucose diet / Q. Sheng, X. Xiao, K. Prasad, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7 (1). – P. 16348.
11. Chun, Y. Autophagy: An Essential Degradation Program for Cellular Homeostasis and Life / Y. Chun, J. Kim. – Text (visual) : unmediated // *Cells*. – 2018. – Vol. 7 (12). – P. 278.
12. CDK4 Regulates Lysosomal Function and mTORC1 Activation to Promote Cancer Cell Survival / L. Martínez-Carreres, J. Puyal, L. C. Leal-Esteban, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Cancer Research*. – 2019. – Vol. 79 (20). – P. 5245 – 5259.
13. Defective recruitment of motor proteins to autophagic compartments contributes to autophagic failure in aging / E. Bejarano, J. W. Murray, X. Wang, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Aging Cell*. – 2018. – Vol. 17 (4). – e12777.
14. Effect of Exendin-4 on Autophagy Clearance in Beta Cell of Rats with Tacrolimus-induced Diabetes Mellitus / S. Woo Lim, L. Jin, J. Jin, Ch. Woo Yang. – Text (visual) : unmediated // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – P. 29921.
15. Essential role for autophagy protein ATG7 in the maintenance of intestinal stem cell integrity / C. Trentesaux, M. Fraudeau, C. Luana Pitasi [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2020. – Vol. 117 (20). – P. 11136 – 11146.
16. Human LC3 and GABARAP subfamily members achieve functional specificity via specific structural modulations / N. Jatana, D. B. Ascher, D. E. V. Pires, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Autophagy*. – 2020. – Vol. 16 (2). – P. 239 – 255.
17. IFN- α induces a preferential long-lasting expression of MHC class I in human pancreatic beta cells / A. Coomans de Brachène, R. S. Dos Santos, L. Marroqui, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Diabetologia*. – 2018. – Vol. 61 (3) – P. 636 – 640.
18. Insulin granules. Insulin secretory granules control autophagy in pancreatic β cells / A. Goginashvili, Zh. Zhang, E. Erbs, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Science*. – 2015. – Vol. 347 (6224) – P. 878 – 882.
19. Interleukin-6 Reduces β -Cell Oxidative Stress by Linking Autophagy With the Antioxidant Response / M. R. Marasc, Abass M. Conteh, Christopher A. Reissaus, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Diabetes*. – 2018. – Vol. 67 (8) – P. 1576 – 1588.
20. Macroautophagy is impaired in old murine brain tissue as well as in senescent human fibroblasts / Ch. Ott, Jeannette König, A. Höhn, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Redox Biology*. – 2016. – Vol. 10. – P. 266 – 273.
21. Molecular mechanisms of developmentally programmed crinophagy in Drosophila / T. Csizmadia, P. Lőrincz, K. Hegedűs, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *The Journal of Cell Biology*. – 2018. – Vol. 217 (1). – P. 361 – 374.
22. Saxton, R. A. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease / R. A. Saxton, D. M. Sabatini. – Text (visual) : unmediated // *Cell*. – 2017. – Vol. 168 (6) – P. 960 – 976.
23. Pancreatic beta cell autophagy is impaired in type 1 diabetes / Ch. Muralidharan, A. M. Conteh, M. R. Marasco, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Diabetologia*. – 2021. – Vol. 64 (4) – P. 865 – 877.
24. Proinsulin Secretion Is a Persistent Feature of Type 1 Diabetes / E. K. Sims, H. T. Bahnson, J. Nyalwidhe, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Diabetes Care*. – 2019. – Vol. 42 (2). – P. 258 – 264.
25. Pseudotemporal Ordering of Single Cells Reveals Metabolic Control of Postnatal β Cell Proliferation / Ch. Zeng, F. Mulas, Y. Sui, [et al.]. – Text (visual) :

- unmediated // *Cell Metabolism*. – 2017. – Vol. 25 (5). – P. 1160 – 1175.
26. Reactive oxygen species (ROS) in macrophage activation and function in diabetes / E. Rendra, V. Ribabov, D. M. Mossel, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Immunobiology*. – 2019. – Vol. 224 (2). – P. 242 – 253.
27. Small-molecule TFEB pathway agonists that ameliorate metabolic syndrome in mice and extend *C. elegans* lifespan / Ch. Wang, H. Niederstrasser, P. M. Douglas, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Nature Communications*. – 2017. – Vol. 8 (1). – P. 2270.
28. The endoplasmic reticulum stress/autophagy pathway is involved in cholesterol-induced pancreatic β -cell injury / Fei-Juan Kong, Jia-Hua Wu, Shui-Ya Sun, Jia-Qiang Zhou. – Text (visual) : unmediated // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7. – P. 44746.
29. β -cell autophagy: Mechanism and role in β -cell dysfunction / Yong-Ho Lee, J. Kim, K. Park, Myung-Shik Lee. – Text (visual) : unmediated // *Molecular Metabolism*. – 2019. – Vol. 27. – P. 92 – 103.