

РЕГЕНЕРАЦИЯ β -КЛЕТОК ОСТРОВКОВОГО АППАРАТА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



© Т.Е. Пылаев, И.В. Смышляева, Э.Б. Попыхова

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, г. Саратов, Россия

Сахарный диабет как 1-го, так и 2-го типа характеризуется прогрессирующей потерей массы β -клеток, что приводит к нарушению гомеостаза глюкозы. Оптимальной антидиабетической терапией было бы простое замещение утраченных клеток, но в настоящее время многими исследователями показано, что поджелудочная железа взрослых особей имеет ограниченный регенераторный потенциал. В связи с этим значительные усилия исследователей направлены на методы индукции пролиферации β -клеток, стимулирования образования β -клеток из альтернативных эндогенных источников и/или генерации β -клеток из плюрипотентных стволовых клеток. Также интенсивно изучаются факторы, регулирующие регенерацию β -клеток в физиологических или патологических условиях, такие как медиаторы, факторы транскрипции, сигнальные пути и потенциальные фармацевтические препараты.

В данном обзоре мы рассматриваем научные исследования последних лет, проведенные в области изучения развития и регенерации инсулинпродуцирующих клеток, полученных из экзогенных и эндогенных источников, и их использование в терапии сахарного диабета.

Поиск литературы при написании настоящего обзора осуществляли по базам данных РИНЦ, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed за период с 2005 по 2021 гг. с использованием следующих ключевых слов: сахарный диабет, поджелудочная железа, регенерация, β -клетки, стволовые клетки, терапия сахарного диабета.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; поджелудочная железа; β -клетки; регенерация

REGENERATION OF β -CELLS OF THE ISLET APPARATUS OF THE PANCREAS. LITERATURE REVIEW

© Timofey E. Pylaev, Irina V. Smyshlyayeva, Era B. Popychova

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Diabetes of both type 1 and type 2 is characterized by a progressive loss of β -cell mass, which contributes to the disruption of glucose homeostasis. The optimal antidiabetic therapy would be simple replacement of lost cells, but at present, many researchers have shown that the pancreas (PZ) of adults has a limited regenerative potential. In this regard, significant efforts of researchers are directed to methods of inducing the proliferation of β -cells, stimulating the formation of β -cells from alternative endogenous sources and/or the generation of β -cells from pluripotent stem cells. Factors that regulate β -cell regeneration under physiological or pathological conditions, such as mediators, transcription factors, signaling pathways and potential pharmaceuticals, are also being intensively studied.

In this review, we consider recent scientific studies carried out in the field of studying the development and regeneration of insulin-producing cells obtained from exogenous and endogenous sources and their use in the treatment of diabetes.

The literature search while writing this review was carried out using the databases of the RSIC, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed for the period from 2005 to 2021. using the following keywords: diabetes mellitus, pancreas, regeneration, β -cells, stem cells, diabetes therapy.

KEYWORDS: diabetes mellitus; pancreas; β -cells; regeneration

ВВЕДЕНИЕ

Согласно последним данным Международной федерации диабета, примерно 463 млн взрослых людей страдают сахарным диабетом (СД), и, по оценкам, это число вырастет до 700 млн человек к 2045 г. С одной стороны, патогенетической основой СД является инсулиновая недостаточность, которая возникает из-за нарушения секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы (ПЖ), взаимодействия инсулина с рецепторным аппаратом клетки (инсулинорезистентность) либо с конформа-

ционными изменениями в молекуле инсулина; с другой стороны — возможны нарушения в работе системы, обеспечивающей поддержание состояния нормогликемии, и связано это прежде всего с уровнем секреции контринсулярных гормонов. Таким образом, в нарушении работы этого сложного физиологического механизма регуляции гликемии ключевую роль играет либо абсолютный дефицит (при СД 1 типа (СД1)), либо функциональная несостоятельность (при СД 2 типа (СД2)) инсулинпродуцирующих β -клеток. У людей с СД1 основной причиной потери β -клеток является их аутоиммунное разрушение.

У больных СД2 наблюдается как снижение массы β -клеток, так и нарушение их секреторной активности [1]. Однако специалистами не до конца изучено, что является первичным — уменьшение массы β -клеток, которое вызывает их дисфункцию, или дисфункция является причиной уменьшения их массы [2]. Вне зависимости от этого стабилизация функциональной массы β -клеток как у пациентов с СД1, так и у пациентов с СД2 является ключевым звеном в разработке терапии данного заболевания.

Введение препаратов инсулина и частый контроль гликемического профиля являются основными способами коррекции гипергликемии у пациентов при СД1, и у некоторых пациентов при СД2. Изобретение и внедрение в клиническую практику инсулиновой помпы позволили повысить эффективность терапии СД, что выразилось в значительном улучшении контроля уровня глюкозы и качества жизни пациентов [3]. Тем не менее, экзогенный инсулин, вводимый даже с помощью инсулиновой помпы, не может осуществлять физиологическую регуляцию гликемического профиля и тем более полностью устранить развитие отдаленных макро- и микроангиопатий [1, 3]. Кроме того, доказано, что возникновение и прогрессия сосудистых осложнений при СД1 тесно связаны с низким уровнем С-пептида [4], секретируемого β -клетками островкового аппарата. И если инсулинотерапия покрывает недостаток собственного инсулина, то дефицит С-пептида никак не компенсируется. Решить эту проблему можно только при использовании длительно функционирующих гормонально-активных β -клеток, либо путем сохранения собственных β -клеток, либо замены их клетками, полученными из эндогенных или экзогенных (стволовые клетки) источников [5].

В настоящей статье представлен обзор научных исследований, проведенных в области изучения развития и регенерации инсулинпродуцирующих клеток, полученных из экзогенных и эндогенных источников, и их использования в терапии СД.

ЭНДОГЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ В-КЛЕТОК

По мнению ряда исследователей, ПЖ формируется у эмбриона из энтодермальных выростов — дорсального и вентрального, объединяющихся в ходе эмбриогенеза и образующих единую ПЖ, которая с помощью главного панкреатического протока соединяется с двенадцатиперстной кишкой [6].

Энтодерма ПЖ экспрессирует гены, контролирующие развитие клеток ПЖ. Среди ключевых генов выделяют такие, как *PTF1A*, *PDX1*, *PTF1A*, *NEUROD*, *NGN3*, *MAFA*, кодирующие факторы транскрипции [2].

Зрелая ПЖ состоит из ацинарных клеток и островков, которые составляют примерно 1–2% массы органа и диффузно распределены по его центральной области [3].

Правильный баланс эндокринных и экзокринных клеток, происходящих от клеток-предшественников ПЖ в ее зачатках, зависит от передачи сигналов по пути Notch. Этот сигнальный путь оказывает непосредственное влияние на судьбу дифференцирующихся клеток из разных зачатков развивающегося организма. Механизмы передачи сигналов каскадом Notch в животном мире универсальны. Известно, что он играет ключевую роль и в дифференцировке клеток ПЖ. Остановка пере-

дачи сигналов Notch подавляет *ngn3*, ген, кодирующий фактор транскрипции, главный регулятор развития эндокринного типа в энтодерме ПЖ [2].

После рождения общий объем островков Лангерганса увеличивается в 20 раз. Островки способны к компенсаторному росту в ответ на физиологические потребности (например, при беременности, ожирении или после частичной панкреатэктомии) [6]. Так, в клинической практике у больных СД в период частичной клинической ремиссии наблюдается снижение потребности в экзогенном инсулине, что объясняется частичным функциональным восстановлением β -клеток ПЖ [3]. Это свидетельствует о физиологической регенераторной способности эндокринной части ПЖ и предполагает возможность ее восстановления.

Тем не менее многочисленные исследования регенераторных возможностей ПЖ с использованием различных экспериментальных моделей свидетельствуют о низкой пролиферативной активности функционально зрелых β -клеток [4].

Так, рядом исследователей предложена концепция пластичности различных типов клеток ПЖ, согласно которой регенерация островков происходит из неэндокринных компонентов ПЖ. Однако не до конца исследованы факторы, запускающие процесс перепрограммирования, и то, какие типы клеток ПЖ могут быть перепрограммированы в инсулинпродуцирующие клетки. Ряд исследователей предполагают, что в данном процессе участвуют клетки протоков ПЖ, ацинарные, центроацинарные и островковые клетки, а также α - и σ -клетки (рис. 1) [2].

В работе [6] авторы продемонстрировали наличие стволовых клеток в эпителии протоков ПЖ и предположили их участие в обновлении как экзокринной, так и эндокринной частей органа.

ЭКЗОГЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ В-КЛЕТОК

Трансплантация аллогенных клеток взрослого человека

Островковый аппарат ПЖ впервые был трансплантирован в 1974 г. Однако попытки его рутинной пересадки с целью лечения пациентов с СД1 были затруднены из-за ограниченной доступности островков и их иммунного отторжения. Проведенные в последние десятилетия исследования в области клеточной биологии позволили достичь определенных успехов в регенеративной медицине [6]. В 2000 г. А. Shapiro и соавт. [7] сообщили о том, что у 7 пациентов с СД1 после инфузии достаточной массы островковых клеток на фоне иммуносупрессии без использования глюкокортикоидов наблюдались удовлетворительные уровни гликированного гемоглобина и гликемический профиль, по крайней мере в течение одного года. До этого исследования успешность трансплантации островкового аппарата ПЖ составляла примерно 8%. Это лечение стало известно как Эдмонтонский протокол. Эдмонтонский протокол предполагает введение значительно большего количества островков реципиенту, чем считалось ранее необходимым; средняя общая масса β -клеток на трансплантат составляет $132 (\pm 67) \times 10^6$ островковых эквивалентов, собранных от нескольких отдельных доноров. Авторы предположили, что трансплантация большего количества

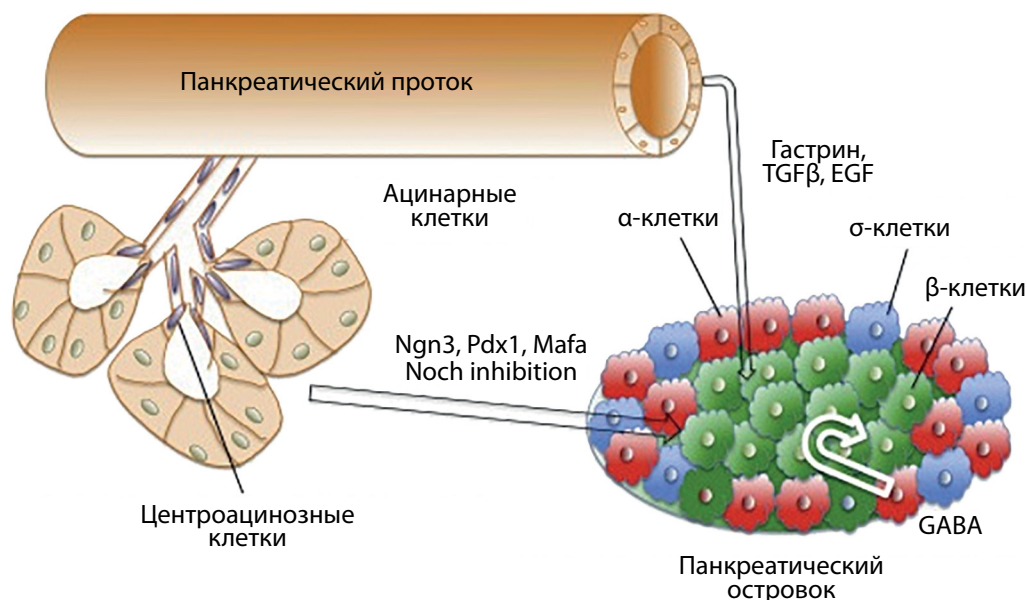


Рисунок 1. Клетки поджелудочной железы, которые могут дать начало β -клеткам островкового аппарата (адаптировано из С. Aguayo-Mazzucato и соавт., 2018).

Примечания: Ngn3 — neurogenin-3 (нейрогенин-3); Pdx1 — Pancreas/duodenum homeobox protein 1 (панкреатический и дуоденальный гомеобокс 1); Mafa — V-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog A (гомолог A онкогена v-maf мышечно-апоневротической фибросаркомы); EGF — epidermal growth factor (эпидермальный фактор роста); TGF- β — transforming growth factor- β (Трансформирующий фактор роста бета); GABA — γ -aminobutyric acid (гамма-аминомасляная кислота)

островков необходима для снижения риска потери β -клеток при неудачном приживлении и/или их апоптозе или ином неиммуноопосредованном воспалении [2]. Не вызывает сомнения тот факт, что введение в лечебную практику Эдмонтонского протокола представляет собой серьезный прорыв в лечении СД, и в настоящее время трансплантация островкового аппарата ПЖ является одной из самых безопасных и наименее инвазивных процедур трансплантации, тем не менее она все еще требует пожизненной иммуносупрессии. Кроме того, долгосрочная независимость от инсулина, которая достигается сразу после трансплантации, со временем снижается. Еще одним препятствием для более широкого использования трансплантационной терапии в лечении пациентов с СД является проблема наличия доноров островкового аппарата и выживаемости клеток после трансплантации. За последние два десятилетия постоянное совершенствование методов изоляции островков и иммуносупрессии повысило эффективность трансплантационной терапии, и примерно 60% пациентов с СД1 достигли инсулиновой независимости [1]. Однако клиническая трансплантация не удовлетворяет полностью потребность антидиабетического лечения.

Трансплантация ксеногенных клеток

Решить проблему нехватки донорских органов при лечении СД было предложено путем использования ксеногенного островкового аппарата. Поэтому широкое распространение получило использование островков ПЖ свиньи [8]. Это обусловлено тем, что островковый аппарат ПЖ свиньи поддерживает концентрацию глюкозы в сходном с человеком физиологическом диапазоне, в связи с чем он длительно использовался в качестве экзогенного источника инсулина [9]. Кроме того, достаточно легко получить генетически модифицированные линии свиней, островковый аппарат которых был бы пригоден для пересадки человеку [10]. При трансплантации островкового аппарата свиньи

человеку развивается реакция отторжения трансплантата, вызываемая активацией иммунной системы реципиента, в том числе антителами, образующимися в результате взаимодействия с мембранным углеводом, галактоза-альфа-1,3-галактоза (Gal), представленным у большинства млекопитающих, кроме человека и приматов [3]. Исследователи предложили несколько путей решения: путем либо макрокапсуляции (если трансплантируют модель своего рода биоискусственной ПЖ, а именно — большое количество островков), либо микрокапсуляции (при трансплантации островкового аппарата каждый островок окружается полупроницаемой мембраной) в избирательно-проницаемую мембрану, что ограничивает контакт трансплантата с клетками иммунной системы хозяина, но при этом не нарушает метаболические и трофические процессы, происходящие в клеточном материале [4, 11]. Основными недостатками данной методики является то, что организм реципиента воспринимает капсулы как антигены, в связи с чем развивается хроническое отторжение, проявляющееся пролиферацией окружающих клеток и приводящее к нарушению трофики клеток островкового аппарата, кроме того, при макрокапсуляции может происходить агрегация инкапсулированной ткани, что также способствует нарушению питания трансплантата, в итоге оба процесса могут привести к гибели трансплантированной ткани [8]. Поэтому актуальными задачами трансплантационного лечения СД являются не только достижение инсулинонезависимости, но и длительное сохранение функциональной активности пересаженных β -клеток для обеспечения поступления в организм реципиента инсулина и С-пептида и реализации их физиологических эффектов [12].

Еще одной и не менее важной проблемой при использовании ксеногенного трансплантационного материала является проблема возможности заражения зоонозными инфекциями [3].

Эмбриональные и плюрипотентные стволовые клетки человека

Параллельно с развитием и совершенствованием методов трансплантации разрабатываются альтернативные направления, основанные на методах тканевой и клеточной терапии [13]. В связи с тем что стволовые клетки обладают способностью самообновляться и дифференцироваться в клетки различных органов и тканей, они широко представлены у эмбриона и растущего организма. Стволовые клетки также присутствуют и во взрослом организме, однако они обладают меньшей потенциальностью по сравнению с эмбриональными стволовыми клетками. Поэтому в основном их роль сводится к участию в восстановлении поврежденных тканей органов и систем органов [2]. Способность стволовых клеток взрослого организма принимать участие в репаративных процессах дала возможность разрабатывать и внедрять в клиническую практику методы заместительной клеточной терапии, в том числе и при СД [14].

Эмбриональные стволовые клетки человека (чЭСК, hESC) — это клетки ранней стадии (морулы или бластоцисты) развития эмбриона [15]. Исследования способности чЭСК дифференцироваться в островковые клетки ПЖ определили стадии развития и факторы транскрипции, участвующие в этом процессе (рис. 2). Однако клиническое применение чЭСК ограничено этическими нормами, а также их высокой способностью к образованию тератом.

В последние десятилетия настоящим прорывом в исследовании свойств стволовых клеток были работы S. Yamanaka и соавт. [16], которые в 2007 г. продемонстрировали возможность индуцировать плюрипотентность у дифференцированных клеток. Ими впервые были получены индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК, iPSC), которые представляли собой плюрипотентные клетки со свойствами, аналогичными чЭСК. ИПСК были получены из биоптатов донорской кожи и перепрограммированы с использо-

ванием 4 факторов транскрипции — OCT4, SOX2, KLF4 и c-MYC (известных как факторы Яманака). Эти клетки плюрипотентны, пролиферативны и, что наиболее важно, сохраняют генетический профиль организма, от которого они произошли. Эти особенности позволяют взять взрослые соматические клетки у любого пациента, перепрограммировать их в ИПСК, а затем дифференцировать их в необходимый тип клеток, например β -клетки ПЖ, которые затем можно трансплантировать без иммунных последствий или необходимости иммуносупрессии [17] (рис. 2).

Для получения ИПСК часто используют ретровирусные и лентивирусные векторы, которые вносят онкогены в геном хозяина, таким образом повышается риск опухолевого роста. Более безопасным вариантом получения ИПСК являются методы, использующие в качестве вектора аденовирус, который приводит к активации экспрессии экзогенных генов без их встраивания в геном хозяина [14]. Также возможно получить ИПСК из сперматогональных стволовых клеток путем добавления соответствующих ростовых факторов в среду эмбриональных стволовых клеток. Таким образом, можно получать плюрипотентные стволовые клетки из дифференцированных клеток хозяина, которые могут дать начало необходимому типу клеток [18].

Перепрограммирование клеток можно осуществлять с помощью различных химических веществ, не оказывающих влияния на их генетический аппарат [19].

Мезенхимальные стволовые клетки

Мезенхимальные стволовые клетки (mesenchymal stem cells, MSC, МСК) — это плюрипотентные стволовые клетки, содержащиеся в жировой ткани, в различных органах, например, в ПЖ, пульпе зуба, плаценте, но наиболее частым источником МСК является костный мозг [20]. МСК обладают высокой пролиферативной активностью, хорошо растут в культуре и поддерживают свойства плюрипотентности.

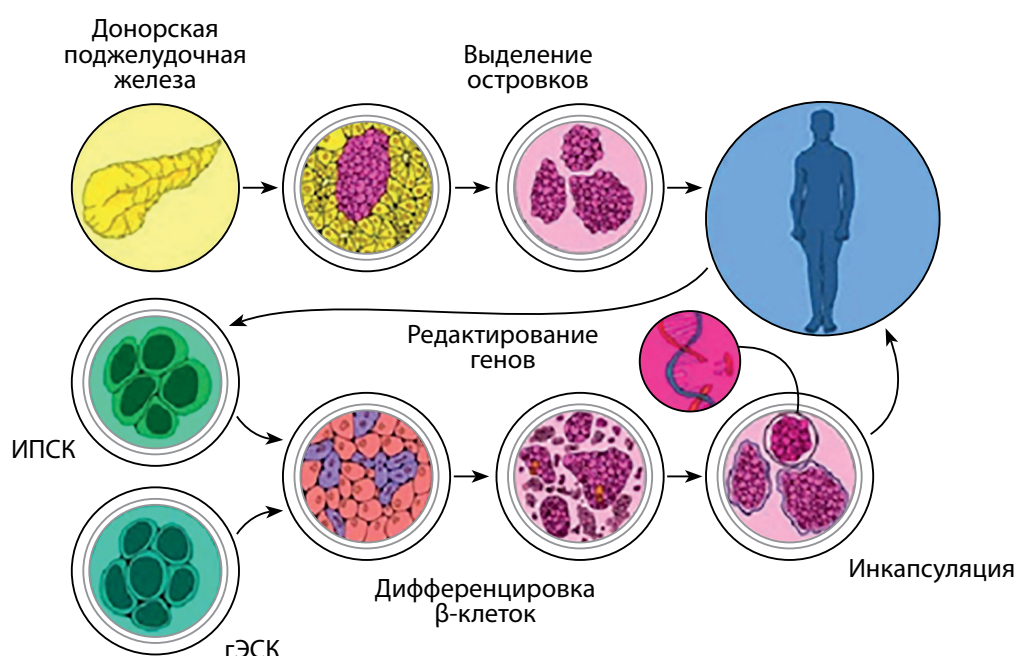


Рисунок 2. Возможные экзогенные источники β -клеток поджелудочной железы (адаптировано из F.M. Docherty и L. Sussel, 2021).

ИПСК — индуцированные плюрипотентные стволовые клетки; чЭСК — эмбриональные стволовые клетки человека.

МСК, выделенные из различных тканей человека, использовались с переменным успехом для получения β -подобных клеток ПЖ. Для этого использовались различные протоколы дифференцировки *in vitro* [21]. Так, было показано, что добавление в среду различных комбинаций ростовых факторов способствует трансдифференцировке МСК непосредственно в β -подобные клетки [22]. Затем эти клетки успешно были использованы в лечении стрептозотоцин-индуцированного (STZ) диабета у мышей, однако авторы данного исследования не изучали долгосрочную стабильность фенотипа β -клеток и/или их выживаемость.

В работе [23] авторы продемонстрировали способность трансплантированных мышам недифференцированных МСК костного мозга спонтанно мигрировать в островковый аппарат ПЖ и трансдифференцироваться в β -клетки *in vivo*. В исследованиях [24, 25] была показана способность МСК улучшать выживаемость трансплантированных островковых клеток, а также стимулировать регенерацию поврежденных β -клеток, что связано с присущими МСК ангиогенными и иммуносупрессивными свойствами. Авторы [2] продемонстрировали, что совместная трансплантация МСК с островками человека улучшает выживаемость последних.

МЕХАНИЗМЫ ПРОЛИФЕРАЦИИ β -КЛЕТОК

В настоящее время пристальное внимание исследователей приковано к детальному изучению морфогенеза и регенерации β -клеток ПЖ, поскольку это открывает новые возможности регенеративной терапии СД. Исследования увеличения массы β -клеток на моделях грызунов в физиологических и патологических условиях проливают свет на молекулярные механизмы, лежащие в основе этого процесса, и дают возможность использования регенераторной способности β -клеток ПЖ в качестве терапевтического средства при диабете у человека.

Регуляторы клеточного цикла

Репликация β -клеток опосредована несколькими сигнальными путями, такими как Irs-Pi3k-Akt, Gsk3, mTor, ChREBP/cMyc, Ras/Raf/Erk и NFAT [26]. Данные пути могут быть активированы внеклеточными сигналами: глюкозой, ростовыми факторами (трансформирующий фактор роста β (TGF β), эпидермальный фактор роста (EGF)), гормонами (лептин, гастрин, эстроген, пролактин и прогестерон) [3]. Митогенные сигналы стимулируют покоящиеся β -клетки для повторного входа в клеточный цикл, регулируют экспрессию регуляторов клеточного цикла, таких как циклинзависимая киназа (Cdk), ингибиторы циклинзависимой киназы и факторы транскрипции семейства E2F [27–29]. Например, препарат эксендин-4 и глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1) оказывают митогенное действие на пролиферацию β -клеток путем активации активаторов клеточного цикла (циклин А и Cdk1) и активирующих пролиферацию факторов транскрипции через аденилатциклазный путь кальциневрина/NFAT [30–33].

Белок менин является супрессором опухолей эндокринной системы, действуя путем подавления пролиферации, например β -клеток [34]. Он на эпигенетическом уровне способствует экспрессии ингибиторов клеточного цикла (p27 и p18) или ингибирует передачу сигналов по пути K-Ras [35].

Кроме того, Ezh2 опосредует повышенное триметилирование p16INK4a и p19Arf H3K27, что эпигенетически подавляет продукцию Ink4a/Arf и способствует пролиферации β -клеток ПЖ [26].

Внутриклеточные сигнальные пути

Исследования на моделях грызунов и иммортализованных клеточных линиях достаточно подробно охарактеризовали внутриклеточные сигнальные пути, контролирующие пролиферацию β -клеток ПЖ в ответ на митогенные стимулы. Результаты представлены в исследованиях [28, 29]. Хотя в этих работах исследованы механизмы, лежащие в основе пролиферации β -клеток, многие из результатов не были переведены на β -клетки человека, которые, по-видимому, не реагируют на одни и те же сигналы.

Индукция регенерации β -клеток малыми молекулами

Из-за высокой потребности в препаратах для регенерации β -клеток ПЖ исследователи во многих лабораториях, обычно используя островки молодых грызунов в качестве модельной системы, занимались разработкой митогенных питательных сред, факторов роста и лекарств для восстановления пула β -клеток. Для индукции пролиферации β -клеток были предложены многочисленные агенты: глюкоза [3, 18], плацентарный лактоген и пролактин, гормон роста, фактор роста гепатоцитов (HGF), белок TLQP21, серпин B1 [26], белки семейства GLP-1 (эксендин-4) [30], гамма-аминомасляная кислота (GAMK, GABA), пуринаргические агонисты и ингибиторы аденозинкиназы, ингибиторы трансформирующего фактора роста β (TGF β) и киназы-гликогенсинтазы 3 β (GSK3 β) [26, 36], с двойной специфичностью регулируемая тирозином киназа-1A (DYRK1A). Но из-за различий в молекулярных сигнальных путях, регулирующих пролиферацию β -клеток у грызунов и людей, весьма затруднительно переводить результаты исследований на животных в клинические методы лечения.

И среди этой обширной группы веществ было показано, что только ингибиторы DYRK1A, представителем которых является гармин, воспроизводимо увеличивают репликацию β -клеток человека со скоростью, превышающей 1% [19, 29].

Последующие исследования гармина и его аналогов подтвердили, что он действует, подавляя DYRK1A и активируя кальциневрин и, таким образом, способствуя пролиферации β -клеток и увеличению массы островков [37]. Также было продемонстрировано, что комбинированное использование у людей гармина и ингибиторов TGF β вызвало резкое увеличение пролиферации β -клеток [19].

Несмотря на то что ингибирование DYRK1A является эффективным стимулом пролиферации островков у человека, проблемы остаются. Главной проблемой является то, что гармин, как и другие небольшие молекулы, нацеленные на DYRK1A, не являются специфичными для β -клеток и обладают рядом нецелевых эффектов. В итоге для повышения эффективности ингибирования DYRK1A и терапии диабета за счет увеличения пролиферации β -клеток требуются дальнейшее изучение, разработка более высокоселективных молекул, нацеленных на β -клетки, и создание более мощных DYRK1A-специфических антагонистов.

КЛАССИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ УВЕЛИЧЕНИЯ МАССЫ В-КЛЕТОК

Для более полного понимания путей и механизмов, лежащих в основе регуляции динамики β -клеточной массы ПЖ при СД, необходимо сочетать экспериментальные и клинические методы исследования. Также это нужно для оценки эффектов фармакологических препаратов, используемых в лечении диабета. Обычно экспериментальные исследования проводят на классических и генетических моделях грызунов. Классические модели — это модели повреждения β -клеток хирургическим путем (частичная перевязка протока ПЖ (PDL), частичная/полная панкреатэктомия (Px)) или путем введения химических соединений (например стрептозотоцина (STZ) или аллоксана). Генетические модели строятся путем скрещивания специальных трансгенных животных (мыши, крысы и др.), что приводит к специфической и индуцируемой абляции β -клеток.

Классические модели увеличения массы β -клеток

Рх: длительное время единственной моделью экспериментального СД был диабет, вызванный полным или частичным удалением ПЖ. В зависимости от количества сохраненной ткани ПЖ диабет развивается в период от нескольких часов до 9 мес. В данном случае патогенетической причиной возникновения диабета является абсолютная инсулиновая недостаточность. Удаление 60~90% ПЖ взрослой крысы вызывает обширную регенерацию ПЖ с образованием новых долей и островков и пролиферацию ацинарных клеток. Модель Рх использовалась для изучения неогенеза и репликации β -клеток [2, 26].

PDL — это лигирование протока ПЖ на уровне привратника. Лигирование нарушает отток ферментов, секретируемых ацинарными клетками ПЖ, что приводит к воспалению и атрофии примерно 50% ацинарных клеток. В первые годы исследований диабета эта модель широко использовалась для изучения механизмов образования β -клеток [26]. На сегодняшний день нет единого мнения о происхождении новых β -клеток при PDL. Х. Ху и соавт. [39] предположили, что в ответ на PDL в протоковых клетках происходит реактивация маркера эмбриональных эндокринных предшественников NEUROG3, что способствует генерации новых β -клеток, которые заселяют островки. Однако более поздние исследования [40] показали, что PDL не может индуцировать β -клетки, происходящие из протоков островков у взрослых. М. Van de Casteele и соавт. [41] продемонстрировали, что β -клетки могут дифференцироваться от активированного PDL предшественника NEUROG3. Однако альтернативная система отслеживания происхождения β -клеток предположила, что PDL способен вызывать экспрессию NEUROG3 только в уже существующих β -клетках, а не в клетках протоков, и было доказано, что протоковый NEUROG3 не вносит существенный вклад в регенерацию [2].

Химически-опосредованное повреждение β -клеток: введение STZ или аллоксана вызывает развитие СД вследствие прямого повреждения β -клеток островкового аппарата.

В настоящее время исследователями наиболее широко используется STZ-индуцируемая модель диабета [42].

Это объясняется тем, что аллоксан проявляет нейро- и нефротоксический эффекты, и в данной модели диабета сложно получить четко выраженную зависимость признаков СД от дозы аллоксана.

STZ первоначально использовался в качестве противоопухолевого вещества с выраженным алкилирующим эффектом. По химической структуре он имеет сходство с сахарозой, поэтому достаточно легко связывается с белком — транспортером глюкозы Glut-2 и таким образом проникает внутрь β -клетки. Внутри клетки STZ вызывает алкилирование ДНК и способствует образованию большого количества свободных радикалов, которые, оказывая повреждающее действие на органоиды клетки, в конечном итоге вызывают гибель самой клетки. С другой стороны, было показано, что STZ-индуцированное повреждение β -клеток вызывает их спонтанную регенерацию у новорожденных и взрослых грызунов [26]. Однако другие исследователи в работе [43] отметили отсутствие стимулирующего действия STZ на β -клетки у взрослых обезьян.

Ценностью химически индуцированной модели диабета является ее дешевизна и простота. Однако, несмотря на это, данная модель позволяет создавать клиническую картину СД1, а также исследовать влияние фармакологической или иной терапии на уровень гликемии. Так, в работе [44] авторы использовали аллоксановый диабет для оценки эффективности трансплантационной терапии β -клетками на концентрацию глюкозы в крови. Однако другими авторами в исследовании [45] было отмечено отсутствие корреляции между количеством неразрушенных β -клеток и их функциональной активностью.

При оценке терапевтической эффективности фармакологических препаратов на животных моделях с аллоксановым или STZ диабетом необходимо учитывать влияние данных веществ на экспрессию цитохрома P450 [44, 45], поскольку это может повлиять на клиренс метаболитов.

Генетически индуцированный СД.

Мыши линии NOD (Non-Obese Diabetes) — модель диабета без ожирения, были выведены в Японии в 1980-х гг. Они склонны к развитию гипергликемии, глюкозурии, разрушению β -клеток ПЖ иммунной системой хозяина, что приводит к дефициту инсулина, однако мыши данной линии устойчивы к развитию кетоацидоза. Аутоиммунный процесс у мышей NOD начинается с активации CD4+ Т-лимфоцитов, запускающих каскад воспалительных реакций. Последующее повреждение β -клеток опосредуется в основном CD8+ Т-лимфоцитами [44].

Мыши линии AKITA были выведены в Японии. У мышей этой линии происходит спонтанная мутация в гене *ins2*, который кодирует экспрессию инсулина из белка-предшественника, поэтому у мышей AKITA наблюдается дефицит функционально зрелого гормона, следствием чего является развитие гипергликемии, полиурии и полидипсии. У них развиваются спонтанные макрососудистые нарушения и нейропатия. В связи с этим мыши данной линии могут использоваться для изучения некоторых патологий, связанных и с СД2. Отсутствие β -клеток у мышей этой линии делает их альтернативой STZ-индуцированной модели диабета [45].

Крысы линии BB (BioBreeding rats) выведены в 1974 г. в Канаде от крыс Wistar [46]. BB-крысы характеризуются потерей веса, полиурией, полидипсией, гипергликемией и инсулинопенией. Они склонны к тяжелому течению кетоацидоза, и, если не применять заместительную инсулинотерапию, у животных наблюдается высокая смертность. Вследствие иммунной атаки островкового аппарата ПЖ развивается инсулит, который по морфологической картине сходен с таковым у человека [44].

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ КОМПЕНСАТОРНОГО РОСТА β -КЛЕТОК У ГРЫЗУНОВ И ЛЮДЕЙ: БЕРЕМЕННОСТЬ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

По мнению ряда авторов [2, 47, 48], беременность и диета с высоким содержанием жиров являются не моделями регенерации β -клеток, а моделями их физиологического компенсаторного роста. Изучение путей и механизмов, лежащих в основе этого процесса, может быть использовано в стратегиях регенерации островков при лечении диабета. Концепция компенсаторного роста в качестве адаптации к повышенной потребности в инсулине из-за ожирения или беременности хорошо изучена на грызунах и рассматривалась в основном как усиленная репликация, а не регенерация островкового аппарата. Обе модели позволили понять пути, способствующие усиленному росту β -клеток у взрослых особей. Однако сравнение ПЖ грызунов и человека позволило выявить существенные различия в механизмах и путях компенсаторного роста.

Исследователями [6, 49] было продемонстрировано, что адаптивная компенсация лежит в основе наблюдающейся пролиферации и усиленной функции β -клеток у грызунов во время беременности. Так, было показано, что пролактин стимулирует пролиферацию β -клеток, но при этом наблюдается подавление экспрессии менина, который блокирует репликацию β -клеток [50]. У человека во время беременности не наблюдалось изменений ни репликации, ни апоптоза β -клеток, несмотря на значительное увеличение их относительного объема (процент β -клеток/ПЖ) [51]. Однако отмечалось увеличение небольших островков и количества синглетных инсулинпродуцирующих клеток в ацинусах. Тем не менее необходимо с осторожностью говорить о том, что экспансия была полностью новообразованием, поскольку наблюдалось подавление экспрессии белка-маркера пролиферации Ki67 [52].

Другой моделью физиологической компенсации β -клеток является ожирение, которое может привести к значительному увеличению массы β -клеток у мышей, а у человека вызывает увеличение их массы лишь на 30% [6]. У мышей компенсаторный рост наблюдается в основном за счет репликации, а в исследованиях на людях было продемонстрировано, что происходит регенераторное увеличение [6]. S. Yoneda и соавт. [53], исследуя образцы ПЖ пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе или впервые диагностированным СД2, сообщили об увеличении количества отдельных или небольших кластеров инсулинпродуцирующих клеток, а также инсулинпродуцирующих клеток в протоках по сравнению с контрольной группой. В другой работе [54] авторы

наблюдали в образцах ПЖ, полученных от инсулинорезистентных пациентов, большое количество синглетных инсулинпродуцирующих клеток и небольших островков, а также зафиксировали 3-кратное увеличение клеток, секретирующих инсулин и содержащих мембранный маркер цитокератин-19, который является мембранным маркером клеток протоков ПЖ, по сравнению с инсулиночувствительными пациентами. В третьем исследовании [55] авторы, используя донорские образцы ПЖ, сообщили об общем усилении регенерации β -клеток у пациентов с ожирением или СД2.

Таким образом, экспериментально показано, что в условиях физиологических моделей компенсации β -клеток преобладающий компенсаторный механизм является видоспецифичным и зависит от физиологического состояния организма, что создает предпосылки для более детального изучения обеих стратегий регенерации β -клеток, которые в дальнейшем могут быть использованы для лечения диабета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определенные достижения в области медико-биологических технологий в последнее десятилетие способствовали прорыву в развитии регенеративной медицины, что позволило достичь значительных успехов в разработке и клиническом применении регенеративных методов лечения диабета. Тем не менее представленные в настоящем обзоре литературные данные свидетельствуют о том, что механизмы, лежащие в основе развития и регенерации β -клеток, остаются не до конца изученными. Это вносит определенные ограничения в возможность использования данных методов для терапии СД. Тем не менее, учитывая тот факт, что в последнее время внимание многих ученых приковано к исследованиям в области регенераторного потенциала органов и тканей взрослого организма, есть надежда на важные открытия в этой области в ближайшем будущем. Как, например, открытие пластичности зрелых эндокринных клеток или разработка новых подходов, способствующих регенерации эндогенных β -клеток. Появились недавние обнадеживающие результаты, которые предполагают, что эндогенное пополнение может быть возможным у людей. Тем не менее неясно, насколько усиленная репликация или трансдифференцировка/неогенез могут быть достигнуты *in vivo* у людей; вполне вероятно, что для восстановления нормогликемии потребуются комбинация обоих процессов. Еще одной важной проблемой является исследование потенциальных возможностей влияния *in vivo* на динамику массы β -клеток различных малых молекул и сигнальных путей, поскольку понимание их роли в этих процессах позволит управлять репликацией или трансдифференцировкой/неогенезом и регулировать внутриклеточные реакции. В последние годы было проведено много экспериментальных исследований на грызунах, которые заложили основу для выявления таких малых молекул и препаратов, уже одобренных для их медицинского применения, влияющих на динамику β -клеточной массы. Тем не менее остается открытым вопрос о том, как более точно осуществлять прицельное влияние на β -клетки.

Кроме того, исследования последних лет привели к разработке более совершенных протоколов для создания экзогенных человеческих β -клеток из стволовых клеток и к разработке новых подходов для обеспечения их выживания и иммунной защиты при трансплантации.

Существуют и другие препятствия, которые необходимо преодолеть при лечении СД1 и СД2. Прежде всего необходимо решить проблему аутоиммунной атаки, которая характерна для СД1, чтобы используемые методы регенеративной медицины оказывали длительный положительный эффект на уровень гликемии.

Для СД2 еще предстоит определить, являются ли клетки ПЖ все еще восприимчивыми к влиянию малых молекул, способных регулировать динамику их массы, поскольку стареющие клетки, вероятно, не могут быть активированы.

Несмотря на то что остаются не до конца изученными многие вопросы, достижения последних лет, несомнен-

но, будут способствовать более широкому внедрению биологических методов регенеративной медицины для лечения СД.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского в рамках научного проекта №SSMU-2022-003.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Пылаев Т.Е., Смышляева И.В., Попыхова Э.Б. — концепция и дизайн исследования, подбор и анализ литературы, написание текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Лисуков И.А., Лаптев Д.Н. Современные возможности применения стволовых клеток при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. — 2014. — Т. 17. — №2. — С. 20-28. [Dedov II, Lisukov IA, Laptev DN. Modern possibilities for using stem cells in diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2014;17(2):20-28. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2014220-28>
2. Docherty FM, Sussel L. Islet Regeneration: Endogenous and Exogenous Approaches. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3306. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22073306>
3. Пеллегрини С., Сорди В., Пьемонти Л. Замещение β -клеток поджелудочной железы при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. — 2013. — Т. 17. — №3. — С. 11-20. [Pellegrini S, Sordi V, Piemonti L. β -cell transplantation in diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2013;17(3):11-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-812>
4. Скалецкая Г.Н., Скалецкий Н.Н., Севастьянов В.И. Перспективы применения тканеинженерных конструкций поджелудочной железы в лечении сахарного диабета 1-го типа // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2016. — Т. 18. — №4. — С. 133-145. [Skaletskaya GN, Skaletskiy NN, Sevastianov VI. Prospects of application of tissue-engineered pancreatic constructs in the treatment of type 1 diabetes. *Russ J Transplantology Artif Organs*. 2017;18(4):133-145. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2016-4-133-145>
5. Peng B-Y, Dubey NK, Mishra VK, et al. Addressing Stem Cell Therapeutic Approaches in Pathobiology of Diabetes and Its Complications. *J Diabetes Res*. 2018;2018(4):1-16. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/7806435>
6. Aguayo-Mazzucato C, Bonner-Weir S. Pancreatic β Cell Regeneration as a Possible Therapy for Diabetes. *Cell Metab*. 2018;27(1):57-67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.08.007>
7. Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA, et al. Islet Transplantation in Seven Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Using a Glucocorticoid-Free Immunosuppressive Regimen. *N Engl J Med*. 2000;343(4):230-238. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200007273430401>
8. Можейко Л.А. Некоторые аспекты клеточной заместительной терапии при сахарном диабете. Часть II. Перспективы использования альтернативных источников регенерации β -клеток // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. — 2012. — №4. — С. 14-17. [Mozheiko LA. Some aspects of cell replacement therapy in diabetes mellitus. Part II. Perspectives of use of alternative sources of β -cells generating. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2012;4:14-17. (In Russ.)].
9. Dufrane D, Gianello P. Pig islet for xenotransplantation in human: structural and physiological compatibility for human clinical application. *Transplant Rev*. 2012;26(3):183-188. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tjtr.2011.07.004>
10. Можейко Л.А., Можейко М.А. Некоторые аспекты клеточной заместительной терапии при сахарном диабете. Часть I. Возможности алло- и ксенотрансплантации поджелудочной железы // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. — 2012. — №3. — С. 4-7. [Mozheiko LA, Mozheiko MA. Some aspects of cell replacement therapy for diabetes mellitus. Part I. Effects of allo- and xenotransplantation of the pancreas. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2012;3:4-7. (In Russ.)].
11. Chinnuswami R, Hussain A, Loganathan G, et al. Porcine Islet Cell Xenotransplantation. *Xenotransplantation - Comprehensive Study*. 2020;26:183-188. doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.90437>
12. Zhu H-T, Wang W-L, Yu L, Wang B. Pig-Islet Xenotransplantation: Recent Progress and Current Perspectives. *Front Surg*. 2014;1(3):183-188. doi: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2014.00007>
13. Пронина Е.А., Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Иванов А.Н. Современные направления и перспективы развития регенеративной медицины // *Современные проблемы науки и образования*. — 2019. — №3. — С. 197. [Pronina EA, Popykhova EB, Stepanova TV, Ivanov AN. Modern directions and prospects of development of regenerative medicine. *Modern Problems of Science and Education*. 2019;3:197. (In Russ.)].
14. Сяофан Л., Юйфан В., Яли Л., Сютао П. Стадия исследования и перспективы использования стволовых клеток в лечении сахарного диабета // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2014. — №2. — С. 7-15. [Timofeev AV, XiaoFang L, YunFang W, YaLi L, XueTao P. Research status and prospect of stem cells in the treatment of diabetes mellitus. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2014;2:7-15. (In Russ.)].
15. Zeeshan N, Naveed M, Asif DF, et al. Stem cell technology for the treatment of diabetes. *J Cell Sci Ther*. 2017;08(02):183-188. doi: <https://doi.org/10.4172/2157-7013.1000263>
16. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell*. 2006;126(4):663-676. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>
17. Arutyunyan IV, Fatkhudinov TK, Makarov AV, et al. Regenerative medicine of pancreatic islets. *World J Gastroenterol*. 2020;26(22):2948-2966. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i22.2948>
18. Wang K-L, Tao M, Wei T-J, Wei R. Pancreatic β cell regeneration induced by clinical and preclinical agents. *World J Stem Cells*. 2021;13(1):64-77. doi: <https://doi.org/10.4252/wjsc.v13.i1.64>
19. Wang P, Karakose E, Choleva L, et al. Human Beta Cell Regenerative Drug Therapy for Diabetes: Past Achievements and Future Challenges. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12(1):64-77. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.671946>
20. Пронина Е.А., Масляков В.В., Степанова Т.В., и др. Анализ механизмов регенерации при ауто- и ксенотрансплантации // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. — 2019. — Т. 27. — №3. — С. 393-406. [Pronina EA, Maslyakov VV, Ivanov AN, et al. Analysis of regeneration mechanisms in autotransplantation. *IP Pavlov Russ Med Biol Her*. 2019;27(3):393-406. doi: <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2019273393-406>

21. Bhonde RR, Sheshadri P, Sharma S, Kumar A. Making surrogate β -cells from mesenchymal stromal cells: Perspectives and future endeavors. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;46:90-102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.11.006>
22. Jin E, Djabali E, Dadras F, Hannon E. Reviewing Major Mechanisms of β -Cell Regeneration: A Prospective Treatment for Diabetes Mellitus. *Georg Med Rev.* 2020;4(1):90-102. doi: <https://doi.org/10.52504/001c.12643>
23. Iskovich S, Goldenberg-Cohen N, Stein J, et al. Elutriated Stem Cells Derived from the Adult Bone Marrow Differentiate into Insulin-Producing Cells In Vivo and Reverse Chemical Diabetes. *Stem Cells Dev.* 2012;21(1):86-96. doi: <https://doi.org/10.1089/scd.2011.0057>
24. Bell GI, Broughton HC, Levac KD, et al. Transplanted Human Bone Marrow Progenitor Subtypes Stimulate Endogenous Islet Regeneration and Revascularization. *Stem Cells Dev.* 2012;21(1):97-109. doi: <https://doi.org/10.1089/scd.2010.0583>
25. Ezquer F, Ezquer M, Contador D, et al. The Antidiabetic Effect of Mesenchymal Stem Cells Is Unrelated to Their Transdifferentiation Potential But to Their Capability to Restore Th1/Th2 Balance and to Modify the Pancreatic Microenvironment. *Stem Cells.* 2012;30(8):1664-1674. doi: <https://doi.org/10.1002/stem.1132>
26. Zhong F, Jiang Y. Endogenous Pancreatic β Cell Regeneration: A Potential Strategy for the Recovery of β Cell Deficiency in Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10(8):1664-1674. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00101>
27. Kulkarni RN, Mizrahi E-B, Ocana AG, Stewart AF. Human β -Cell Proliferation and Intracellular Signaling. *Diabetes.* 2012;61(9):2205-2213. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-0018>
28. Bernal-Mizrahi E, Kulkarni RN, Scott DK, et al. Human β -Cell Proliferation and Intracellular Signaling Part 2: Still Driving in the Dark Without a Road Map. *Diabetes.* 2014;63(3):819-831. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-1146>
29. Stewart AF, Hussain MA, García-Ocaña A, et al. Human β -Cell Proliferation and Intracellular Signaling: Part 3. *Diabetes.* 2015;64(6):1872-1885. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-1843>
30. Мэдсбэд С. Исследование эффекта и действия лираглутида при сахарном диабете (LEAD™) Expert Rev. Endocrinol. Metab. 4(2), 119-129 (2009) // Сахарный диабет. — 2009. — Т. 12. — №5. — С. 11-20. [Medsbed S. Issledovanie efekta i deystviya liraglutida pri sakharom diabete (LEAD™) Expert Rev. Endocrinol. Metab. 4(2), 119-129 (2009). *Diabetes Mellitus.* 2009;12(5):11-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5809>
31. Fujitani Y. How does glucagon-like peptide 1 stimulate human β -cell proliferation? A lesson from islet graft experiments. *J Diabetes Invest.* 2018;9(6):1255-1257. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12861>
32. Heit JJ, Apelqvist ÅA, Gu X, et al. Calcineurin/NFAT signalling regulates pancreatic β -cell growth and function. *Nature.* 2006;443(7109):345-349. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05097>
33. Villalba A, Rodriguez-Fernandez S, Perna-Barrull D, et al. Repurposed Analog of GLP-1 Ameliorates Hyperglycemia in Type 1 Diabetic Mice Through Pancreatic Cell Reprogramming. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11(7109):345-349. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00258>
34. Мамедова Е.О., Димитрова Д.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Роль некодирующих РНК в патогенезе синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №2. — С. 4-12. [Mamedova EO, Dimitrova DA, Belaya ZhE, Melnichenko GA. The role of non-coding RNA in the pathogenesis of multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(2):4-12. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12413>
35. Chamberlain CE, Scheel DW, McGlynn K, et al. Menin determines K-RAS proliferative outputs in endocrine cells. *J Clin Invest.* 2014;124(9):4093-4101. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI69004>
36. Balaji S, Napolitano T, Silvano S, et al. Epigenetic Control of Pancreatic Regeneration in Diabetes. *Genes (Basel).* 2018;9(9):448. doi: <https://doi.org/10.3390/genes9090448>
37. Wang P, Alvarez-Perez J-C, Felsenfeld DP, et al. A high-throughput chemical screen reveals that harmine-mediated inhibition of DYRK1A increases human pancreatic β cell replication. *Nat Med.* 2015;21(4):383-388. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3820>
38. Socorro M, Esni F. Pancreatic Regeneration: Models, Mechanisms, and Inconsistencies. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base.* 2017. doi: <https://doi.org/10.3998/panc.2017.03>
39. Xu X, D'Hoker J, Stangé G, et al. β Cells Can Be Generated from Endogenous Progenitors in Injured Adult Mouse Pancreas. *Cell.* 2008;132(2):197-207. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.12.015>
40. Kopp JL, Dubois CL, Schaffer AE, et al. Sox9+ ductal cells are multipotent progenitors throughout development but do not produce new endocrine cells in the normal or injured adult pancreas. *Development.* 2011;138(4):653-665. doi: <https://doi.org/10.1242/dev.056499>
41. Van de Casteele M, Leuckx G, Baeyens L, et al. Neurogenin 3+ cells contribute to β -cell neogenesis and proliferation in injured adult mouse pancreas. *Cell Death Dis.* 2013;4(3):e523-e523. doi: <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.52>
42. Ярмолинская М.И., Андреева Н.Ю., Абашова Е.И., Мишарина Е.В. Экспериментальные модели сахарного диабета 1-го типа // Журнал акушерства и женских болезней. — 2019. — Т. 68. — №2. — С. 109-118. [Yarmolinskaya MI, Andreyeva NYu, Abashova EI, Misharina EV. Experimental models of type 1 diabetes. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2019;68(2):109-118. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17816/JOWD682109-118>
43. Saisho Y, Manesso E, Butler AE, et al. Ongoing β -Cell Turnover in Adult Nonhuman Primates Is Not Adaptively Increased in Streptozotocin-Induced Diabetes. *Diabetes.* 2011;60(3):848-856. doi: <https://doi.org/10.2337/db09-1368>
44. Baeyens L, De Breuck S, Lardon J, et al. In vitro generation of insulin-producing beta cells from adult exocrine pancreatic cells. *Diabetologia.* 2005;48(1):49-57. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1606-1>
45. Гвазава И.Г., Роговая О.С., Борисов М.А., и др. Патогенез сахарного диабета 1 типа и экспериментальные модели на лабораторных грызунах // Acta naturae. — 2018. — Т. 10. — №1. — С. 25-35. [Gvazava IG, Rogovaya OS, Borisov MA, et al. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus and rodent experimental models. *Acta naturae.* 2018;10(1):25-35. (In Russ.)].
46. Mordes JP, Bortell R, Blankenhorn EP, et al. Rat Models of Type 1 Diabetes: Genetics, Environment, and Autoimmunity. *ILAR J.* 2004;45(3):278-291. doi: <https://doi.org/10.1093/ilar.45.3.278>
47. Moses RG, Cefalu WT. Considerations in the Management of Gestational Diabetes Mellitus: "You Are What Your Mother Ate!" *Diabetes Care.* 2016;39(1):13-15. doi: <https://doi.org/10.2337/dci15-0030>
48. Lauenborg J, Crusell M, Mathiesen ER, Damm P. Maternal Long-Term Outcomes after a Pregnancy Complicated by Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2020;39:223-233. doi: <https://doi.org/10.1159/000480177>
49. Wu J, Yang X, Chen B, Xu X. Pancreas β cell regeneration and type 1 diabetes (Review). *Exp Ther Med.* 2015;9(3):653-657. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2014.2163>
50. Karnik SK, Chen H, McLean GW, et al. Menin Controls Growth of Pancreatic β -Cells in Pregnant Mice and Promotes Gestational Diabetes Mellitus. *Science (80-).* 2007;318(5851):806-809. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1146812>
51. Butler AE, Cao-Minh L, Galasso R, et al. Adaptive changes in pancreatic beta cell fractional area and beta cell turnover in human pregnancy. *Diabetologia.* 2010;53(10):2167-2176. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1809-6>
52. Sullivan BA, Hollister-Lock J, Bonner-Weir S, Weir GC. Reduced Ki67 Staining in the Postmortem State Calls Into Question Past Conclusions About the Lack of Turnover of Adult Human β -Cells. *Diabetes.* 2015;64(5):1698-1702. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-1675>
53. Yoneda S, Uno S, Iwahashi H, et al. Predominance of β -Cell Neogenesis Rather Than Replication in Humans With an Impaired Glucose Tolerance and Newly Diagnosed Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):2053-2061. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3832>
54. Mezza T, Muscogiuri G, Sorice GP, et al. Insulin Resistance Alters Islet Morphology in Nondiabetic Humans. *Diabetes.* 2014;63(3):994-1007. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-1013>
55. Hanley SC, Austin E, Assouline-Thomas B, et al. β -Cell Mass Dynamics and Islet Cell Plasticity in Human Type 2 Diabetes. *Endocrinology.* 2010;151(4):1462-1472. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2009-1277>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Попыхова Эра Борисовна**, к.б.н., с.н.с. [**Era B. Popyhova**, PhD, senior research associate]; адрес: Россия, 4100054, Саратов, ул. Большая Садовая, д. 137 [address: 137 Bol'shaya Sadovaya street, 410054, Saratov, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7662-4755>; eLibrary SPIN:7810-3930; e-mail: PopyhovaEB@mail.ru

Пылаев Тимофей Евгеньевич, к.б.н. [Timofey E. Pylaev, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2701-3333>; eLibrary SPIN: 7538-8957; e-mail: pylaevt@ibppm.ru

Смышляева Ирина Валентиновна, к.м.н., доцент [Irina V. Smyshlyaeva, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5570-6463>; eLibrary SPIN: 9593-4739; e-mail: ivsmyshlyaeva@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Пылаев Т.Е., Смышляева И.В., Попыхова Э.Б. Регенерация β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы. Обзор литературы // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №4. — С. 395-404. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12872>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pylaev TE, Smyshlyaeva IV, Popyhova EB. Regeneration of β -cells of the islet apparatus of the pancreas. Literature review. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(4):395-404. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12872>