

ОБЗОРЫ

УДК 612.345:[611.37.018.1:577.175.722]-053.8

3.3.1 Анатомия человека

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.6 EDN: НРМКНТ

ИСТОЧНИКИ МОРФОГЕНЕЗА ИНСУЛИН-ПРОДУЦИРУЮЩИХ КЛЕТОК В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ВЗРОСЛОГО ОРГАНИЗМА© **Можейко Л.А.***Гродненский государственный медицинский университет, Респ. Беларусь, 230009, Гродно, ул. Горького, 80**Резюме*

Цель. Анализ результатов научных исследований об образовании инсулин-продуцирующих клеток из эндогенных панкреатических клеток взрослого организма.

Методика. Обзор выполнен в базах данных PubMed, Scopus, eLibrary с помощью поиска литературных источников по этой тематике. Из отобранных публикаций для анализа использованы наиболее значимые публикации последних лет.

Результаты. Показано, что источники морфогенеза В-клеток островков поджелудочной железы во взрослом организме ограничены. Рассмотрены возможные пути их образования из эндогенных клеток органа. Детализированы особенности генеза инсулин-продуцирующих клеток из эндокринных и не эндокринных панкреатических клеток.

Заключение. При определенных условиях увеличение количества инсулин-продуцирующих клеток в дефинитивном органе возможно путем пролиферации функционирующих В-клеток, прямой дифференцировки панкреатических прогениторных клеток или способом репрограммирования зрелых клеток поджелудочной железы.

Ключевые слова: поджелудочная железа, регенерация, В-клетки, протоковые клетки, дифференцировка

SOURCES OF MORPHOGENESIS OF INSULIN-PRODUCING CELLS IN THE PANCREAS OF AN ADULT ORGANISM

Mozheyko L.A.

*Grodno State Medical University, 80, Gorkogo St., 230009, Grodno, Republic of Belarus**Abstract*

Objective. The aim is to analyze the results of scientific research on the formation of insulin-producing cells from endogenous pancreatic cells of an adult organism.

Method. The review was carried out in the PubMed, Scopus, eLibrary databases by searching for literary sources on this topic. Of the selected publications, the most significant publications of recent years were used for analysis.

Results. It has been shown that the sources of morphogenesis of pancreatic islet B cells in the adult body are limited. Possible ways of their formation from endogenous organ cells are considered. The features of the genesis of insulin-producing cells from endocrine and non-endocrine pancreatic cells are detailed.

Conclusion. Under certain conditions, an increase in the number of insulin-producing cells in a definitive organ is possible by proliferation of functioning B cells, direct differentiation of pancreatic progenitor cells, or by reprogramming mature pancreatic cells.

Keywords: pancreas, regeneration, B cells, ductal cells, differentiation

Введение

Рост заболеваемости сахарным диабетом в большинстве стран мира требует разработки более эффективных методов лечения. Для достижения этой цели ведутся многолетние масштабные научные исследования по нескольким направлениям. В последние два десятилетия достигнуты значительные успехи в направлении использования различных технологий для получения инсулин-продуцирующих клеток, способных заменить погибшие эндокринные клетки. В числе

источников генерации инсулин-продуцирующих клеток рассматриваются: эмбриональные стволовые клетки; стволовые клетки взрослого организма; дифференцированные клетки зрелых тканей, трансдифференцированные в инсулин-продуцирующие клетки [21, 41]. Для эффективной трансплантации человеку эндокринные клетки должны быть получены в достаточном количестве, обладать функциональной зрелостью, выживаемостью и безопасностью для реципиента. Достичь этого чрезвычайно трудно. Несмотря на разработку множества протоколов для получения инсулин-продуцирующих клеток, проблема их трансплантации человеку требует дальнейшего усовершенствования методик. Параллельно развиваются альтернативные направления. Глубоко изучаются вопросы пролиферации, регенерации и поддержания массы В-клеток в собственной поджелудочной железе взрослого организма [2, 4]. Выявление источников образования новых В-клеток и сигналов, регулирующих этот процесс в самом органе, представляет исключительные перспективы для понимания патогенеза и возможностей лечения сахарного диабета.

Цель настоящего обзора – анализ результатов научных исследований, посвященных изучению проблемы образования инсулин-продуцирующих клеток из эндогенных панкреатических клеток взрослого организма.

Методика

Обзор выполнен в базах данных PubMed, Scopus, eLibrary с помощью поиска литературных источников по этой тематике. Из отобранных публикаций для анализа использованы наиболее значимые публикации последних лет.

Пролиферация В-клеток в эндокринных островках поджелудочной железы взрослого организма

Считается, что источником образования В-клеток поджелудочной железы в эмбриональном периоде развития являются прогениторные клетки. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что количество В-клеток поджелудочной железы как в физиологических, так и патологических состояниях организма может увеличиваться и во взрослом организме, однако мнения об источниках их образования противоречивы [9, 15]. Неоспоримым доказательством способности В-клеток к самообновлению и компенсаторному росту в дефинитивном органе является гиперплазия островков в условиях беременности, ожирения и инсулинорезистентности [9, 32]. Масса В-клеток в островках беременных мышей увеличивается в 3-5 раз [19]. Аналогичное увеличение количества В-клеток получено в пробах поджелудочной железы при аутопсии у беременных или тучных людей [32]. Предполагается, что инсулин и глюкоза, повышенные при ожирении или состояниях резистентности к инсулину, могут непосредственно стимулировать пролиферацию В-клеток [35]. Убедительно показана зависимость скорости увеличения количества В-клеток от возраста: довольно высокая в эмбриональный и ранний постэмбриональный период, она в последующем быстро снижается. Так, скорость пролиферации В-клеток у грызунов (мыши, крысы) в одномесечном возрасте приблизительно 4% ежедневно, а в семимесечном возрасте – 0,5% ежедневно [28]. Отмечается, что у человека, наблюдаемое в неонатальном периоде увеличение массы В-клеток путем репликации, исчезает к двухлетнему возрасту [22]. В физиологических условиях у взрослых людей пролиферация В-клеток наблюдается редко. Механизмы их регенерации пока не выяснены [22, 41]. Экспериментальное изучение процессов регенерации В-клеток поджелудочной железы базируется на следующих моделях: частичное удаление поджелудочной железы или целлофановое обертывание; перевязка панкреатических протоков; удаление (деструкция) В-клеток токсическими средствами (аллоксаном, стрептозотоцином); дисфункция В-клеток с помощью генетических манипуляций [16, 39]. Обсуждаются следующие пути восстановления количества В-клеток: образование новых клеток в результате пролиферации имеющихся дифференцированных В-клеток островков поджелудочной железы; образование инсулин-продуцирующих клеток из эпителия выводных протоков путем дифференцировки стволовых/прогениторных клеток; трансдифференцировка островковых, дуктальных, ацинарных и других клеток в инсулин-продуцирующие клетки [21, 25, 41].

В серии экспериментальных работ на грызунах с использованием метода отслеживания клеточных поколений не удалось выявить прогениторные популяции В-клеток. Это позволило ряду авторов сделать заключение, что главным механизмом увеличения количества В-клеток в постнатальном периоде и поддержания гомеостаза островков в физиологических условиях является пролиферация уже имеющихся дифференцированных инсулиноцитов [9, 27]. Некоторые исследователи убеждены, что этот механизм лежит также в основе образования В-клеток во время беременности (т.е. при функциональном напряжении железы), состояниях инсулинорезистентности (для компенсации нечувствительности к инсулину) и после различных

патологических воздействий, требующих воспроизводства В-клеток (частичной панкреатэктомии и специфических манипуляций, повреждающих эндокринные клетки) [7, 19]. Значительно меньше данных о регенерации В-клеток поджелудочной железы у взрослого человека [22]. Происходит ли она подобным способом, установить сложно. При интерпретации данных следует учитывать, что между островками человека и грызунов имеются функциональные и анатомические различия. Выявлены отличительные признаки распределения эндокринных клеток в островке, их васкуляризации, иннервации, экспрессии некоторых факторов и транспортеров глюкозы [1]. Несмотря на высокую метаболическую активность, островковые эндокринные клетки являются исключительно долгоживущими в нормальных условиях [14]. У функционально зрелых клеток пролиферативная способность низкая [22, 41]. Очень незначительный пул В-клеток вступает в митотический цикл и заканчивает его. Значимое увеличение количества В-клеток и формирование островков у человека завершается в раннем постнатальном периоде, оставаясь практически неизменным в течение жизни. Нормальное возобновление В-клеток у взрослого человека на несколько порядков ниже, чем у мышей [14]. Значительная пролиферация и рост массы В-клеток, наблюдаемые у грызунов во время беременности, ожирения и состояниях резистентности к инсулину, ограничены в большинстве случаев у взрослых людей [7, 32]. В патологических условиях при удалении даже 90% поджелудочной железы у грызунов, оставшиеся 10 % обеспечивают гомеостаз глюкозы, указывая на наличие больших резервов для восстановления эндокринных клеток [23]. Напротив, клинические наблюдения у человека свидетельствуют о развитии инсулин-зависимого сахарного диабета при резекции уже 50-60% поджелудочной железы. Подчеркивается, что островки человека и грызунов адаптируются к стрессовым факторам разными путями [7].

Изучение возможностей стимуляции деления уже имеющихся зрелых В-клеток поджелудочной железы имеет огромное значение для решения проблемы восполнения их недостатка при заболеваниях поджелудочной железы. Восстановить количество функционально активных клеток, необходимое для продукции достаточного количества инсулина, можно увеличив количество вновь образованных В-клеток или уменьшив скорость их апоптоза. Один из способов выполнения этой задачи – использование биологически активных субстанций, особенно ростовых факторов дифференцировки, которые регулируют клеточный цикл, апоптоз, воспаление и восстановление. Установлено, что ряд ростовых факторов и митогенных агентов (глобагон-подобный пептид, инсулин-подобные ростовые факторы, фактор роста тромбоцитарного происхождения, эпидермальные ростовые факторы и др.) увеличивают репликацию В-клеток у экспериментальных животных как в условиях *in vitro*, так и *in vivo* [23, 27]. Прилагается много усилий, чтобы идентифицировать компоненты, которые могут стимулировать пролиферацию В-клеток. Высокопроизводительный скрининг более чем 850 соединений привел к идентификации ряда молекул, способных стимулировать размножение В-клеток у грызунов [3]. В их числе ингибиторы аденозин-киназы, интраперитонеальные инъекции которых способствовали восстановлению В-клеток в течение 24 часов. Известно накопление с возрастом циклических киназ p16INK4a и p18INK4c. Активируясь TGF- β сигналами, они ингибируют клеточный цикл и лимитируют пролиферацию. Показано, что различные химические ингибиторы TGF- β сигналов репрессируют locus этих циклических киназ и увеличивают В-репликацию [17]. В качестве регулятора клеточного цикла изучалась также роль с-Мус. На моделях трансгенных мышей установлено, что увеличенная активность с-Мус приводит к генерации значительного пула В-клеток, вступающих в клеточный цикл. Однако при этом их функциональная способность снижается. Расширенный транскриптомный анализ показал увеличение транскриптом незрелых пролиферирующих клеток и уменьшение транскриптом зрелого В-клеточного фенотипа [30]. Генетическое удаление с-Мус у экспериментальных животных уменьшает вдвое пул пролиферирующих клеток в процессе постнатального развития, что подтверждает важность этого белка для размножения В-клеток. Однако В-клетки человека более устойчивы к пролиферативным стимулам [37]. Предстоит выяснить какие ключевые сигналы управляют повторным вступлением В-клеток в клеточный цикл у человека. Химический скрининг с целью выявления реагентов, способных при взаимодействии с аппаратом клеточного цикла стимулировать пролиферацию В-клеток показал, что применение ингибиторов тирозин-фосфор-регулируемых киназ (DYRK1A и GSK38) в качестве реагентов стимулирует репликацию культивируемых В-клеток человека *in vitro* и трансплантируемых *in vivo* [33]. Необходимы дальнейшие исследования с целью решения вопросов, связанных со специфичностью их воздействия на эндокринные клетки островков и безопасностью применения. Успешная попытка деления В-клеток взрослого человека *in vitro* удалось под влиянием индуцирующих факторов дифференцировки – активина, бетацеллюлина, эксендина-4 [29]. После 7 дней культивирования в этой среде количество В-клеток удваивалось. При этом вначале наблюдалась дифференцировка зрелых В-клеток в фенотип менее зрелых В-клеток, которые пролиферировали. Однако функциональная активность реплицированных вновь образованных В-клеток была ниже, чем у первоначальных.

Альтернативные источники генеза инсулин-продуцирующих клеток в поджелудочной железе взрослого организма

Результаты изучения динамики образования эндокринной ткани поджелудочной железы в процессе раннего онтогенеза или регенерации в ответ на повреждение ее по мнению большинства исследователей указывают на то, что обновление эндокринных островков нельзя объяснить только пролиферацией имеющихся В-инсулиноцитов. Поскольку убедительных доказательств наличия в поджелудочной железе взрослого организма недифференцированных стволовых клеток для пополнения дифференцированных эндокриноцитов нет, предполагается, что их регенерация может быть возможна за счёт мультипотентных или унипотентных факультативных прогениторов [2]. Факультативные прогениторы являются дифференцированными клетками, ответственными за выполнение своих функций, но имеющими способность к дедифференцировке, пролиферации и редифференцировке в другой тип клеток для восстановления ткани после повреждения [2]. Вопрос о наличии в поджелудочной железе клеток-предшественников, потенциально способных восстановить эндокринные островки, обсуждается давно. Такие клетки описаны среди эндокринных клеток островков, эпителия протоков и ацинусов и клеток мезенхимального происхождения. Они вовлекаются в процесс регенерации при чрезмерном повреждении В-клеток, когда других механизмов для компенсации их потери недостаточно [18]. Пластичность дифференцированных панкреатических клеток позволяет им служить в качестве факультативных предшественников в отсутствие настоящих стволовых клеток [28].

Известно, что в островках соотношение различных типов клеток при нормальном гомеостазе стабильно. Однако в чрезвычайных условиях при потере В-клеток может запускаться процесс превращения А- и Д-клеток островков в В-клетки [11, 36]. В экспериментальных моделях грызунов при абляции 99% В-клеток дифтерийным токсином обнаружено медленное (в течение нескольких месяцев), но достоверное восстановление количества В-клеток за счёт превращения А- или Д-клеток в новые инсулин-продуцирующие клетки [11, 36]. В другой модели изучалась регенерация островков *in vivo* после частичного лигирования протока поджелудочной железы и абляции В-клеток аллоксаном [12]. Авторы показали, что неогенез В-клеток происходит не прямо из А-клеток, а через промежуточную стадию. Через одну неделю от начала эксперимента вновь образованные клетки экспрессировали маркеры и А-, и В-клеток и секретировали оба гормона – инсулин и глюкагон. Однако спустя две недели секреция глюкагона падала, и клетки напоминали В-клеточный фенотип с высокой экспрессией MAFA [12]. Предполагают, что А-клетки являются оптимальным вариантом для трансдифференцировки в В-клетки благодаря следующему: имеют близкое происхождение и локализацию; при диабете 1 и 2 типа сохраняется достаточное количество А-клеток, что дает возможность их репрограммирования *in situ*; потеря даже большого количества А-клеток не оказывает значительного физиологического эффекта; А-клетки явно коммитированы с дифференцировкой В-клеток, так как при определенных условиях продуцируют инсулин и экспрессируют маркеры взрослых В-клеток [20].

Установлено, что конверсию А-клеток в В-клетки можно регулировать с помощью механизмов генетического программирования, используя репрессию генов А-клеток и активацию генов В-клеток. Выявлено, что γ -аминомасляная кислота (GABA) может служить в качестве потенциального посредника для передачи сигналов при репрограммировании. Долговременное воздействия GABA на мышечные приводит к увеличению количества В-клеток [8]. Предложены ряд протоколов для генерации В-клеток из А-клеток *in vitro* под влиянием различных факторов, репрессирующих сигнальные гены А-клеток или активирующие сигнальные гены В-клеток [10].

Возможно ли превращение одного типа эндокринных клеток в другой у человека, остается под вопросом. Попытки репрограммировать эндокринные клетки человека оказались менее успешными. Имеются единичные исследования, которые подтверждают, что А-клетки в островках человека могут быть репрограммированы в В-клетки [38]. Изменения в соотношении А- и В-клеток указывают на некоторую степень конверсии, однако прямые доказательства отсутствуют.

На таких же классических моделях повреждения поджелудочной железы с помощью частичного лигирования панкреатического протока, частичной панкреатэктомии или разрушения В-клеток дифтерийным токсином или стрептозотоцином изучалось участие дуктального эпителия в качестве источника регенерации В-клеток *in vivo*. При использовании метода частичного лигирования протоков наблюдаемое увеличение количества В-клеток у взрослых мышей Х. Ху с коллегами и А. Ihada с коллегами связывают с присутствием в дуктальном эпителии мультипотентных прогениторов островковых клеток, которые активируются и дифференцируются в нейрогенин3-положительные клетки (NGN³⁺) [24, 39]. Для установления источника новых В-клеток А. Ihada с коллегами использовали мечение угольной ангидразой II [24]. Удаление 90% поджелудочной железы показало, что в ответ на воздействие зрелые эпителиальные клетки протока могут быть дедифференцированы и становиться факультативными прогениторами, которые затем дифференцируются в двух направлениях – в эндокринный и экзокринный тип

клеток [26]. При этом дуктальные клетки теряют маркер их дифференцировки HNF6, а экспрессируют маркеры эмбрионального панкреатического эпителия – PDX1, TCF2, SOX9. Эти клетки дифференцируются в NGN³⁺ клетки. Дифференцировка и созревание NGN³⁺ прогениторных клеток приводит к росту поджелудочной железы с формированием MAFA⁺ инсулин⁺ клеток [26]. Результаты мечения генетических линий у взрослых мышей после абляции В-клеток дифтерийным токсином свидетельствуют, что В-клетки регенерируют из панкреатических протоковых клеток. При стрептозотоцин-индуцированном диабете у мышей новые В-клетки также формировались в результате дифференцировки олигопотентных предшественников протоков [34]. В недавнем исследовании наличие прогениторных клеток в дуктальном и железистом эпителии больших панкреатических протоков установлено в поджелудочной железе человека [31]. Для стимуляции клеток-предшественников использовался естественный фактор роста – костный морфогенетический белок (BMP-7), стимулирующее действие которого на прогениторно-подобные клетки было апробировано ранее в культуре человеческой неэндокринной панкреатической ткани. Показано, что прогениторные клетки дуктального и железистого эпителия характеризуются экспрессией PDX1, важного транскрипционного фактора, необходимого для развития В-клеток, и ALX-3 (активин-подобной киназы3) – ключевого медиатора активации BMP-пути, связанного с регенерацией многих тканей. Используя методику молекулярного фишинга, ученые смогли выборочно извлекать клетки не эндокринной панкреатической ткани человека, экспрессирующие PDX1 и ALK3, культивировать и доказать, что они пролиферируют в присутствии BMP-7, а затем дифференцируются во многие типы клеток, включая В-подобные клетки.

Исследования показали, что в определенных условиях экспрессия инсулина может быть индуцирована также в экзокринных железистых клетках – основном типе клеток поджелудочной железы. Использование генетических факторов в качестве регуляторов развития В-клеток усилило интерес к этим работам. Скрининг выявил, что комбинация трех онтогенетических факторов транскрипции PDX1, NGN3 и MAFA способствует у взрослых мышей эффективной трансформации экзокринных панкреатических клеток в В-подобные клетки [40]. Индуцированные В-подобные клетки сильно отличались от истинных эндогенных клеток размерами, формой и ультраструктурой, но могли секретировать инсулин. Установлено, что они приобретали долговременную стабильность и способность устранять экспериментально вызванный диабет. В аналогичных экспериментах на трансгенных мышах *in vivo* подтверждено, что экспрессия В-клеточных специфических транскрипционных факторов (MAFA, PDX1 и NGN3) имеет решающее значение при трансдифференцировке ацинарных клеток в В-клетки [13]. При развившемся воспалении авторы наблюдали метаплазию ацинарных клеток в фенотип дуктальных клеток и конверсию их во вновь образованные В-клетки с устранением симптомов диабета. В другом исследовании репрограммирование ацинарных клеток в инсулин экспрессирующие клетки у мышей со стрептозотоцин-вызванным диабетом было обусловлено влиянием цитокинов [6]. Вновь образованные В-подобные клетки были чувствительны к уровню глюкозы и восстанавливали нормогликемию. Эта конверсия зависела от экспрессии NGN3, который в свою очередь опосредовался сигналами Stat3. *In vitro*, в культуре ацинарных клеток, изолированных из поджелудочной железы взрослых крыс, также наблюдали неогенез В-подобных клеток под влиянием цитокинов, угнетающих Notch1 сигналы [5]. Предполагается, что при этом ацинарные клетки дифференцируются в клетки, экспрессирующие эндокринный прогениторный фактор транскрипции NGN3, и затем дифференцируются в В-подобные клетки. Однако вновь образованные В-клетки являются незрелыми. Они приобретают функциональную зрелость и фенотипически становятся похожими на зрелые В-клетки только при трансплантации их *in vivo* [5].

Заключение

Подытоживая результаты анализа литературных сведений можно заключить, что морфогенез В-клеток эндокринных островков поджелудочной железы во взрослом организме ограничен. При определенных условиях возможно увеличение образования инсулин-продуцирующих клеток за счет следующих источников: митотического деления зрелых функционирующих В-клеток, дифференцировки прогениторных клеток или перепрограммирования зрелых панкреатических клеток. Для использования эндогенных источников органа с целью восполнения В-клеток эндокринных островков взрослого человека при их утрате или значительной потере функции необходимы дальнейшие исследования.

Литература (references)

1. Можейко Л.А. Структурная гетерогенность эндокринных островков поджелудочной железы. Часть 1. Морфологические отличия островков человека и других видов // *Гепатология и гастроэнтерология*. – 2017. – №1. – С. 32-36 [Mozheyko, L.A. *Gepatologiya i gastroenterologiya*. Hepatology and Gastroenterology. – 2017. – T.1, N1. – P. 32-36. (in Russian)]
2. Afelik S., Rovira M. Pancreatic b-cell regeneration: Facultative or dedicated progenitors? // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2017. – V. 445. – P. 85-94.
3. Annes J.P., Ryu J., Lam K. Adenosine kinase inhibition selectively promotes rodent and porcine islet β -cell replication // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2012. – V. 109. – P. 3915-3920.
4. Arutyunyan J., Fatkhudinov T.Kh., Makarov A.V. et al. Regenerative medicine of pancreatic islets // *World journal of gastroenterology*. – 2020. – V.26, N22. – P. 2948-2966.
5. Baeyens L., Bonn e S., Bos T. Notch signaling as gatekeeper of rat acinar-to-b-cell conversion in vitro // *Gastroenterology*. – 2009. – V. 136, N5. – P. 1750-1760.
6. Baeyens L., Lemper M., Leuckx G. Transient cytokine treatment induces acinar cell reprogramming and regenerates functional beta cell mass in diabetic mice // *Nature Biotechnology*. – 2014. – V. 32, N1. – P. 76-83.
7. Banerjee R.R. Piecing together the puzzle of pancreatic islet adaptation in pregnancy // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2018. – V. 1411, N1. – P. 120-139.
8. Ben-Othman N., Vieira A., Courtney M. Long-term GABA administration induces α -cell-mediated β -like cell neogenesis // *Cell*. – 2017. – V. 168. – P. 73-85.
9. Bonner-Weir S., Li W.C., Ouziel-Yahalom L. et al. Beta-cell growth and regeneration: replication is only part of the story // *Diabetes*. – 2010. – V. 59. – P. 2340-2348.
10. Chakravarthy H., Gu X., Enge M. Converting adult pancreatic islet a cells into b cells by targeting both dnmt1 and arx. // *Cell Metab. – 2017. – V. 25, N3. – P. 622-634.*
11. Chera S., Baronnier D., Ghila L. Diabetes recovery by age-dependent conversion of pancreatic d-cells into insulin producers // *Nature*. – 2014. – V. 514, N7523. – P. 503-507.
12. Chung C.H., Hao E., Piran R. Pancreatic b-cell neogenesis by direct conversion from mature a-cells // *Stem Cells*. – 2010. – V. 28, N9. – P. 1630-1638.
13. Clayton H.W., Osipovich A.B., Stancill J.S. et al. Pancreatic inflammation redirects acinar to b-cell reprogramming // *Cell Reports*. – 2016. – V. 17, N8. – P. 2028-2041.
14. Cnop M., Jgoillo-Esteve M., Hugness S.J. Longevity of human islet alpha- and beta-cells // *Diabetes Obesity Metaboeism*. – 2011. – V. 13, Supple1. – P. 39-46.
15. Corritore E., Lee Y.S., Sokal E.M. et al. B-cell replacement sources for type 1 diabetes: a focus on pancreatic ductal cells // *Therautic Advances in Endocrinology and Metabolism*. – 2016. – V. 7, N4. – P. 182-199.
16. Damasceno D.C., Netto A.O., Iessi I.L., et al. Streptozotocin-induced diabetes models: pathophysiological mechanisms and fetal outcomes // *Biomed Research International*. – 2014. – V. 2014. – P. 1-11.
17. Dhawan S., Dirice E., Kulkarni R.N., et al. Inhibition of TGF- β signaling promotes human pancreatic b-cell replication // *Diabetes*. – 2016. – V. 65, N5. – P. 1208-1218.
18. Domínguez-Bendala J., Qadir M.M., Pastori R.L. Pancreatic progenitors: there and back again // *Trends Endocrinology Metabolism*. – 2019. – V. 30, N1. – P. 4-11.
19. Ernst S., Demirci C., Valle S. et al. A Mechanisms in the adaptation of maternal β -cells during pregnancy // *Diabetes Management (London)*. – 2011. – V. 239-248.
20. Furuyama K., Chera S., van Gurp L. et al. Diabetes relief in mice by glucose-sensing insulin-secreting human α -cells // *Nature*. – 2019. – V. 567. – P. 43-48.
21. Ghani M.W., Ye Li., Yi Z. et al. Pancretic β -cell replacement: advances in protocols used for differentiation of pancreatic progenitors of β -like cells // *Folia histochemical et cytobiologica*. – 2019. – V. 57, N3. – P. 101-115.
22. Gregg B.E., Moore P.C., Demozay D. et al. Formation of a human b-cell population within pancreatic islets is set early in life // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2012. – V. 97, N 9. – P. 3197-3206.
23. Huang Y., Chang Y. Regulation of pancreatic islet beta-cell mass by growth factor and hormone signaling // *Progress in Molecular Biology Translational Science*. – 2014. – V. 121. – P. 321-349.
24. Inada A., Nienaber C., Katsuta H., et al. Carbonic anhydrase II-positive pancreatic cells are progenitors for both endocrine and exocrine pancreas after birth // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2008. – V. 105, N50. – P. 19915-19919.
25. Jebaraj J.C., Bhuvanewari B. Human pancreatic adult stem cells – is it a gleam of hope to patients with type 1 diabetes mellitus? // *Biomedical et Pharmacology Journal*. – 2020. – V. 13, N1. – P. 130-144.
26. Li W.C., Rukstalis J.M., Nishimura W. et al. Activation of pancreatic-duct-derived progenitor cells during pancreas regeneration in adult rats // *Journal of Cell Science*. – 2010. – V. 123. – P. 2792-2802.
27. Mezza T., Kulkarni R.N. The regulation of pre- and post-maturational plasticity of mammalian islet cell mass // *Diabetologia*. – 2014. – V. 57. – P. 1291-1303.
28. Pagliuca F.W., Melton D.A. How to make a functional β -cell // *Development*. – 2013. – V. 140. – P. 2472-2483.

29. Pagliuca F.W., Millman J.R., Gürtler M. et al. Generation of functional human pancreatic b-cells in vitro // Cell. – 2014. – V. 159, N2. – P. 428-439.
30. Puri S., Roy N., Russ H.A. et al. Replication confers b-cell immaturity // Nature Communications. – 2018. – V. 9, N1. – P. 485.
31. Qadir M.M., Álvarez-Cubela S., Klein D., et al. P2RY1/ ALK3-expressing cells within the adult human exocrine pancreas are BMP-7 expandable and exhibit progenitor-like characteristics // Cell Reports. – 2018. – V. 22, N9. – P. 2408-2420.
32. Saisho Y., Butter A., Manesso E. et al. β -cell mass and turnover in humans: effects of obesity and aging // Diabetes Care. – 2013. – V. 36. – P. 111-117.
33. Shen W., Taylor B., Jin Q. et al. Inhibition of DYRK1A and GSK3B induces human β -cell proliferation // Nature Communications. – 2015. – V. 6. – P. 8372.
34. Skurikhin E.G., Ermakova N.N., Khmelevskaya E.S. et al. Differentiation of pancreatic stem and progenitor b-cells into insulin secreting cells in mice with diabetes mellitus // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2014. – V. 156, N6. – P. 726-730.
35. Stamateris R.E., Sharma R.B., Kong Y. et al. Glucose induces mouse β -cell proliferation via IRS2, MTOR, and cyclin D2 but not the insulin receptor // Diabetes. – 2016. – V. 65. – P. 981-995.
36. Thorel F., Népoté V., Avril I. et al. Conversion of adult pancreatic alpha-cells to beta-cells after extreme beta-cell loss // Nature. – 2010. – V. 464, N 7292. – P. 1149-1154.
37. Wang P., Fiaschi-Taesch N.M., Vasavada R.C. et al. Diabetes mellitus - advances and challenges in human β -cell proliferation // Nature Reviews Endocrinology. – 2015. – V. 11. – P. 201-212.
38. Xiao X., Guo P., Shiota C. et al. Endogenous reprogramming of α cells into β cells, induced by viral gene therapy, reverses autoimmune diabetes // Cell Stem Cell. – 2018. – V. 22. – P. 78-90.
39. Xu X., Bonne S., Leu N. De. et al. Beta cells can be generated from endogenous progenitors in injured adult mouse pancreas // Cell. – 2008. – V. 132, N2. – P. 197-207.
40. Zhou Q., Brown J., Kanarek A., et al. In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to β -cells // Nature. – 2008. – V. 455. – P. 627-632.
41. Zhou Q., Melton D. Pancreas regeneration // Nature. – 2018. – V. 557, N7705. – P. 351-358.

Информация об авторах

Можейко Лариса Андреевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Беларусь. E-mail: mozhhejko-hist@yandex.ru

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.