

ПРОБЛЕМНІ СТАТТІ

УДК 576.3/7+611.37

Чайковський Ю.Б., Геращенко С.Б., Дельцова О.І.

Стовбурові клітини підшлункової залози дорослих та їх роль у лікуванні цукрового діабету

Кафедра гістології та ембріології (зав. каф. – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., проф. Ю.Б.Чайковський)

Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця

Кафедра гістології, цитології та ембріології (зав. каф. – д.мед.н., проф. С.Б.Геращенко)

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. Стаття присвячена висвітленню результатів сучасних досліджень стовбурових клітин підшлункової залози дорослої людини. Розглядаються джерела і локалізація стовбурових клітин екзо- та ендокринної частини підшлункової залози. Висловлюється думка вчених про можливість трансдиференціювання стовбурових клітин інших органів для відновлення ендокринних клітин. Окреслюються шляхи вирішення заміної терапії b-клітин при цукровому діабеті.

Ключові слова: стовбурові клітини, підшлункова залоза.

Підшлункова залоза складається з екзо- та ендокринної частини. Її пошкодження викликає важкі захворювання, зокрема запальні, пухлинні і цукровий діабет. Вивчення можливостей регенерації підшлункової залози має велике значення як для хірургії, так і для ендокринології. Питання наявності стовбурових клітин у цьому органі в дорослих хвилює клініцистів, проводяться численні дослідження диференціації клітин-попередниць як для клітин ендокринної частини залози, так і для її ацинарного та протокового компартментів [45, 60 та інші].

Ендокриноцити острівців Лангерганса, екзокриноцити ацинусів та епітеліоцити проток підшлункової залози виникають із спільних попередників в ембріогенезі і в дорослих [22]. Нині є багато інформації про те, що стовбурові клітини підшлункової залози в дорослих розташовуються серед епітеліоцитів її вивідних проток і здатні відтворювати як екзокриноцити ацинусів, так і ендокриноцити острівців [16].

Після перев'язки протоки або пошкодження залози відбувається індукція b-клітинної регенерації з клітин-попередниць із маркером Neurogenin3+ (Ngn3+) – члена сім'ї транскрипційних факторів, маркера клітин-попередниць ендокриноцитів підшлункової залози [52]. Відомо, що Ngn3(+) і NeuroD1 під час ембріонального розвитку підшлункової залози сприяють диференціації 4 типів ендокриноцитів острівців [34]. G. Gradwohl et al. [39] показали, що миші, у клітинах яких відсутній Ngn3(+), не в змозі генерувати ендокриноцити і вмирають відразу після народження від діабету. Тобто ключовим регулятором трансдиференціації екзокриноцитів ацинусів у b-клітини в ембріогенезі є Ngn3(+) [3, 4]. Новоутворені b-клітини після пересадки здатні відновити рівень глюкози в крові, що може бути застосовано в лікуванні діабету в людей, якщо модель із гризунів екстраполювати на людину.

На думку J. Magenheimer [35], недостатність експресії Ngn3+ викликає зменшення розгалуження проток залози водночас з активністю епітеліо проток і пригніченням Notch-сигнального шляху, який сприяє розвитку структур підшлункової залози. І, навпаки, змушене збільшення ендокринних клітин-попередниць стає причиною редукції калібру проток і надмірної кількості екзокриноцитів ацинусів. Ці взаємини потребують вивчення, що може відкрити нові підходи до регуляції (координації) морфогенезу і ендокринної диференціації для збільшення виходу інсуліноцитів зі стовбурових клітин.

Особливо важливим є встановлення можливості регенерації ендокринних клітин острівців Лангерганса, зокрема

ендокриноцитів В (інсуліноцити, b-клітини), які виробляють інсулін. Механізми регенерації інсуліноцитів вивчені недостатньо, а питання наявності стовбурових клітин для ендокриноцитів острівців залишаються невирішеними [25]. У принципі регенерація інсуліноцитів могла би відбуватися за рахунок вже існуючих, але при цукровому діабеті вони відсутні, а інформація щодо стовбурових клітин для ендокриноцитів В суперечлива. Нещодавно відкрили, що ендокриноцити А (глюкагоноцити, a-клітини) можуть претендувати на звання клітин, які за певних умов здатні трансдиференціюватися на b-клітини [9, 28]. Були зроблені спроби трансдиференціювати ендокриноцити А на ендокриноцити В острівців у тварин і в людини [50, 11, 21]. Існує також думка про те, що в острівцях Лангерганса містяться клітини-попередниці ендокриноцитів [15, 6, 24]. Із них можна виростити кластери острівцевих клітин [57, 43, 44]. Серед цих клітин Y. Choi et al. [2] виявили кілька типів клітин із фенотиповими ознаками b-клітин.

Кандидатами на стовбурові клітини острівців є екзокриноцити ацинусів та центроацинарні клітини, які могли би трансдиференціюватися на клітини-попередниці чи стовбурові клітини інсуліноцитів, але єдиної думки в цьому питанні немає [27]. До джерел відновлення популяції інсуліноцитів можна віднести і клітини-попередниці епітеліоцитів проток залози [38, 7], тому що за певних умов їх можна перетворити на острівцеві клітини, які продукують інсулін [42]. У людини виділили і очистили клітини з проток підшлункової залози і серед них виявили клітини-попередниці як для острівців, так і для ацинусів [54]. R. Kikugawa et al. [14] в експерименті в лабораторних умовах *in vitro* виростили GFP-позитивні клітини (GFP – зелений флуоресцентний білок, який експресується клітиною і дає можливість ідентифікувати клітину, що знаходиться в процесі регенерації) з ацинусів і проток підшлункової залози мишей. Через один тиждень у культурі отримали кластери або окремі клітини, в яких виявляли інсулін-1 (частіше інсулін-2), панкреатично-дуоденальний homeobox-1 (PDX-1, чинник регуляції розвитку ендокриноцитів острівців, регулятор експресії ключових генів інсуліноцитів) і цитокератин 19 (маркер епітеліальних клітин, проміжний білок їхнього цитоскелету).

Маркерами для стовбурових ендокринних клітин підшлункової залози M. Zhao et al., [18] вважали Oct4, Sox2, CD34 mPHK, при чому Sox2 (+VE), Oct4, переважно, для епітеліоцитів стінки дрібних проток. Пізніше до цього переліку додалися передбачувані маркери CD133, нестин, Notch1-4, Jagged 1 і 2, ABCG2 та альдегіддегідрогеназа (ALDH1) [19, 12, 10].

H. Zulewski [61] вивчав ендокриноцити острівців щурів (у тому числі й інсуліноцити) і встановив, що в нормі вони живуть 40-50 днів, підлягають апоптозу і нові клітини острівців диференціюються від клітин-попередниць, які розташовуються в протоках залози. Автори показали, що в острівцях містяться клітини, подібні до нервових стовбурових клітин із маркером – нестин. Ці клітини не експресують ні

гормони, ні маркери ендотеліальних клітин. У протоках залози виявили клітини з маркерами колагену IV, галаніну і нестину, водночас ці клітини не експресують цитокератин-19, характерний для епітеліоцитів. Після ізоляції такі клітини *in vitro* протягом 8 місяців здатні до проліферації, можуть бути неодноразово клоновані і брати участь у регенерації інсуліноцитів. Зауважимо, що оскільки інсуліноцити можуть утворюватися з епітеліоцитів панкреатичних проток, то в разі необхідності їх можна отримати при хірургічних операціях на підшлунковій залозі [40].

Сьогодні окреслюються 3 стратегії (шляхи) вирішення заміної терапії б-клітин при цукровому діабеті: 1. Отримання донорських стовбурових клітин та їх трансплантація, 2. Стимулювання ендогенної регенерації, 3. Перепрограмування не б-клітин (соматичних стовбурових клітин різних органів) на б-клітини [5].

У кожному з цих шляхів є позитивні і негативні сторони. Отримання донорських стовбурових б-клітин і їхня пересадка є ефективним підходом до лікування діабету [48, 26]. Але існує проблема забору донорських органів для клітин острівців, питання профілактики смерті інсуліноцитів і підтримки довгострокової ендокринної функції після їхньої пересадки [31]. А. Santana et al. [29] отримали такі клітини від ембріонів і дорослих. Перші забори клітин були виконані від трупних донорів і згідно зі встановленими протоколами пересажені реципієнтам, але виникла проблема отримання чистої популяції функціонуючих інсуліноцитів і попередження їхнього імунного відторгнення, утворення пухлин і біобезпеки механізмів пересадки [30]. За таких самих умов забору спробували виростити клітини в культурі і 8% із них мали фенотип інсуліноцитів із ядерним маркером Oct4/Sox2/Nanog [46]. Культивовані клітини острівців людини утворювали протоко-подібні структури, які склалися, головним чином, із цитокератин- (епітеліоцити) і нестипозитивних (інсуліноподібні) клітин [23]. Ці результати підтверджують концепцію морфогенетичної пластичності острівців у дорослих.

Питання пересадки острівцевих клітин дорослих нині серйозно розробляються та обговорюються. S. Matsumoto [36] впевнений у тому, що можна пересаджувати як аллогенний, так і аутологічний острівцеві. Трансплантація аллогенного острівця має свої недоліки: важкі методи і недостатня ефективність ізоляції острівців, необхідність кількох донорів підшлункової залози і небажані ефекти імунодепресантів. До того ж існує проблема забезпечення донорським матеріалом. У зв'язку з цим передбачається, що наступним кроком буде отримання б-острівців зі стовбурових клітин людини за допомогою методів генної індукції.

Аутологічні острівці мають певні переваги. Їх можна пересадити після тотальної панкреатектомії для лікування хронічних панкреатитів, доброякісних пухлин і при травмах підшлункової залози, але ці операції можна виконати за наявності спеціального обладнання. Автор називає умови ефективної аутологічної пересадки: відсутність аутоімунних захворювань у пацієнтів і реакції відторгнення; не вимагається введення гіпоглікемічних препаратів; залоза менше зазнає стресу через вплив цитокінів; період холодової підготовки короткий; острівці можна ізолювати безпосередньо і трансплантувати, уникаючи культивування; залоза у хворих із панкреатитом може містити більше клітин-попередниць. Найбільшими при цьому залишаються труднощі ізоляції острівців [37].

Передбачається використання для трансплантації при цукровому діабеті клітин червоного кісткового мозку, ембріональних, гепатоцитів, панкреатичних та індуктованих плюрипотентних стовбурових клітин [8, 53].

Не менш привабливими є пропозиції щодо збільшення маси б-клітин шляхом стимуляції їхньої проліферації і диференціювання чи інгібування загибелі цих клітин. Із цією метою очищені зірчасті клітини підшлункової залози шурів *in vitro* піддавали впливу інсуліну, трансферину, селену – GPL-1 (глюкагон-подібний пептид-1) і виростили клітини, які мали багато фенотипових маркерів інсуліноцитів, а також незначну інсуліно-секреторну реакцію [15]. Зроблено спробу використати фактори росту GLP-1, BTC, HGF і EGF і форсувати експресію ендокриноцитів В транскрипційними факторами, такими як Pdx-1, NeuroD і MafA, що призвело до регенерації б-клітин *in vivo* [32]. Тобто ставиться задача реплікації та регенерації І-клітин, що можна досягти шляхом їхньої активації [1, 41, 33].

Особливо цікавими є пошуки методів отримання стовбурових клітин чи попередників ендокриноцитів В методами перепрограмування з соматичних клітин [20]. У недавніх експериментальних дослідженнях було продемонстровано, що при повному руйнуванні б-клітин у мишей зберігається внутрішній потенціал диференціювання панкреатичних епітеліоцитів шляхом перепрограмування на клітини, які виробляють інсулін [13]. Незважаючи на відомості про те, що дорослі стовбурові клітини ендокриноцитів В існують у підшлунковій залозі і можуть виробляти інсулін *in vitro*, дослідники пропонують використати стовбурові клітини інших органів (гепатоцити печінки, червоного кісткового мозку, кишки) і трансдиференціювати їх на інсулін-продукуючі [47, 59, 51, 62]. З'явилися повідомлення про те, що інсуліноцити можна трансдиференціювати зі стовбурових клітин жовчних проток і жовчного міхура [58, 49]. В експерименті трансдиференціювали клітини селезінки в екзокриноцити і ендокриноцити В підшлункової залози, піддаючи їх впливу транскрипційних факторів PB-1, PDX-1, Пакс-4, СПП-3 із пуповинної крові, які важливі для їхнього диференціювання. Новоутворені клітини стали експресувати нестип (інсуліноподібні) і цитокератин СЛІ-8 і СЛІ-18 (епітеліоцити) [55]. *In vitro* W. Goo et al. [17] перетворили стовбурові клітини шкіри на інсулін-продукуючі. Розробляються нові методи перепрограмування клітин на інсуліноцити В шляхом вірусних і невірусних впливів на генному рівні [56].

Таким чином, дослідження стовбурових клітин підшлункової залози дорослих стають першорядною проблемою вивчення їх ролі в лікуванні цукрового діабету, пухлин, запальних процесів та захворювань травматичного походження цього органу і висловлюють оптимістичні прогнози щодо подальшого життя хворих із такими захворюваннями.

Література

1. Adult human beta-cell neogenesis ? / C. Demeterco, E. Hao, S.H. Lee [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2009. – Vol. 11 Suppl. 4. – P. 46-53.
2. Adult pancreas generates multipotent stem cells and pancreatic and nonpancreatic progeny / Y. Choi, M. Ta, F. Atouf [et al.] // *Stem Cells.* – 2004. – Vol. 22(6). – P. 1070-1084.
3. Baeyens L. Can beta-cells be derived from exocrine pancreas? / L. Baeyens, L. Bouwens // *Diabetes Obes. Metab.* – 2008. – Vol. 10 Suppl. 4. – P. 170-178.
4. Baeyens L. Notch signaling as gatekeeper of rat acinar-to-beta-cell conversion *in vitro* / L. Baeyens, S. Bonne, T. Toe [et al.] // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 136(5). – P. 1750-1760.
5. Bain D. Potential pathways to restore I-cell mass: pluripotent stem cells, reprogramming and endogenous regeneration / D. Bain, F. Merriam, J. Odorico // *Curr. Diab. Rep.* – 2011. – Vol. 11(5). – P. 392-401.
6. Bonner-Weir S. Pancreatic stem cells / S. Bonner-Weir, A. Sharma // *J. Pathol.* – 2002. – Vol. 197(4). – P.519-526.

7. Can pancreatic duct-derived progenitors be a source of islet regeneration? / B. Xia, X.R. Zhan, R. Yi [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2009. – Vol. 383(4). – P. 383-385.
8. Cell therapy for diabetes mellitus : an opportunity for stem cells? / B. Soria, F.J. Bedoya, J.R. Tejedo [et al.] // *Cells Tissue Organs.* – 2008. – Vol. 188(1-2). – P. 70-77.
9. Chung C.H. Adult pancreatic alpha-cells : a new source of cells for beta-cell regeneration / C.H. Chung, F. Levine // *Rev. Diabet. Stud.* – 2010. – Vol. 7(2). – P. 124-131.
10. Comparative evaluation of cancer stem cell markers in normal pancreas and pancreatic ductal adenocarcinoma / B. Vizio, F.A. Mauri, A. Prati [et al.] // *Oncol. Rep.* – 2012. – Vol. 27(1). – P. 69-76.
11. Conversion of adult pancreatic alpha-cells to beta-cells after extreme beta-cell loss / F. Torel, V. Nepote, I. Avril [et al.] // *Nature.* – 2010. – Vol. 464(7292). – P. 1149-1154.
12. Corbeil D. The intriguing links between prominin-1 (CD133), cholesterol-based membrane microdomains, remodelling of apical plasma membrane protrusions, extracellular membrane particles, and (neuro)epithelial cell differentiation / D. Corbeil, A.M. Marzesco // *FEBS Lett.* – 2010. – Vol. 384(9). – P. 1659-1664.
13. Desgraz R. I-cells regeneration : the pancreatic intrinsic faculty / R. Desgraz, C. Bonal, P.L. Herrera // *Trends Endocrinol. Metabol.* – 2011. – Vol. 22(1). – P. 34-43.
14. Differentiation of COPAS-sorted non-endocrine pancreatic cells into insulin-positive cells in the mouse / R. Kikugawa, H. Katsuta, T. Akashi [et al.] // *Diabetologia.* – 2009. – Vol. 52(4). – P. 645-652.
15. Doherty K. Growth and development of the islets of Langerhans : implications for the treatment of diabetes mellitus / K. Doherty // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 1(6). – P. 641-650.
16. Duct cells contribute to regeneration of endocrine and acinar cells following pancreatic damage in adult mice / A. Criscimanna, J.A. Speicher, G. Hoyshmand [et al.] // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 141(4). – P. 1451-1462.
17. Efficient differentiation of insulin-producing cells from skin-derived stem cells / W. Goo, C. Miao, S. Liu [et al.] // *Cell Prolif.* – 2009. – Vol. 42(1). – P. 49-62.
18. Evidence for the presence of stem-like progenitor cells in human adult pancreas / M. Zhao, S.A. Amiel, M.R. Christie [et al.] // *J. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 195(3). – P. 407-414.
19. Expression of the "Stem cell marker" CD 133 in pancreas and pancreatic ductal adenocarcinomas / H. Immervoll, D. Hoem, P.O. Sakariassen [et al.] // *BMC Cancer.* – 2008. – Vol. 8. – P. 48.
20. Generation of pancreatic islet cells from human embryonic stem cells / D. Zhang, W. Yiang, Y. Shi [et al.] // *Sci. China C. Life Sci.* – 2009. – Vol. 52(7). – P. 615-621.
21. Gianani R. Beta cell regeneration in human pancreas / R. Gianani // *Semin. Immunopathol.* – 2011. – Vol. 33(1). – P. 23-27.
22. Grapin-Botton A. Ductal cells of the pancreas / A. Grapin-Botton // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2005. – Vol. 37(3). – P. 504-510.
23. Hanley S. Cellular origins of adult human islet in vitro dedifferentiation / S. Hanley, A. Pilotte, B. Massie // *Lab. Invest.* – 2008. – Vol. 88(7). – P. 761-772.
24. Hanley S. Islet-derived progenitors as a source of in vitro islet regeneration / S. Hanley, L. Rosenberg // *Methods Mol. Biol.* – 2009. – Vol. 482. – P. 371-385.
25. Hori Y. Insulin-producing cells derived from stem/progenitor cells: therapeutic implications for diabetes mellitus / Y. Hori // *Med. Mol. Morphol.* – 2009. – Vol. 42(4). – P. 195-200.
26. Holland A.M. Progenitor cells in the adult pancreas / A.M. Holland, L.J. Goney, L.C. Harrison // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2004. – Vol. 20(1). – P. 13-27.
27. Houbracken I. The quest for tissue stem cells in pancreas and other organs, and their application in beta-cell replacement / I. Houbracken, L. Bouwens // *Rev. Diabet. Stud.* – 2010. – Vol. 7(2). – P. 112-123.
28. In vivo conversion of adult \pm -cells into I-like cells : a new research avenue in the context of type 1 diabetes / M. Courtney, A. Pfeifer, K. Al-Hasani [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2011. – Vol. 13 Suppl. 1. – P. 47-52.
29. Insulin-producing cells derived from stem cells: recent progress and future directions / A. Santana, R. Ensens-Waser, M. Arribas [et al.] // *J. Cell Mol. Med.* – 2006. – Vol. 10(4). – P. 866-883.
30. Insulin-secreting cells derived from stem cells: clinical perspectives, hopes and hopes / E. Roche, A.T. Reig, A. Campos [et al.] // *Transp. Immunol.* – 2005. – Vol. 15(2). – P. 113-129.
31. Islet neogenesis : a potential therapeutic tool in type 1 diabetes / M. Lipsett, R. Aikin, S. Hanley [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2006. – Vol. 38(5-6). – P. 715-720.
32. Jun H.S. In vivo regeneration of insulin-producing beta-cells / H.S. Jun // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2010. – Vol. 654. – P. 627-640.
33. Levetan C. Distinctions between islet neogenesis and I-cell replication: implications for reversal of Type 1 and 2 diabetes / C. Levetan // *J. Diabetes.* – 2010. – Vol. 2(2). – P. 76-84.
34. Liew C.G. Generation of insulin-producing cells from pluripotent stem cells : from the selection of cell sources to the optimization of protocols / C.G. Liew // *Rev. Diabet. Stud.* – 2010. – Vol. 7(2). – P. 82-92.
35. Magenheimer J. Ngn 3(+) endocrine progenitor cells control the fate and morphogenesis of pancreatic ductal epithelium / J. Magenheimer // *Dev. Biol.* – 2011. – Vol. 359(1). – P. 26-36.
36. Matsumoto S. Clinical allogeneic and autologous islet cell transplantation : update / S. Matsumoto // *Diabet. Metab. J.* – 2011. – Vol. 35(3). – P. 199-206.
37. Matsumoto S. Autologous islet cell transplantation to prevent surgical diabetes / S. Matsumoto // *J. Diabet.* – 2011. – Vol. 3(4). – P. 328-336.
38. Minami K. Pancreatic acinar-to-beta cell differentiation / K. Minami, S. Seino // *Front. Biosci.* – 2008. – Vol. 13. – P. 5824-5837.
39. Neurogenin3 is required for the development of the four endocrine cell lineages of the pancreas / G. Gradwohl, A. Dierich, M. LeMeur [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97(4). – P. 1607-1611.
40. Noguchi H. Pancreatic stem/progenitor cells for the treatment of diabetes / H. Noguchi // *Rev. Diabet. Stud.* – 2010. – Vol. 7(2). – P. 105-111.
41. Pancreatic beta-cells: from generation to regeneration / P. Colombat, X. Xu, H. Heimberg [et al.] // *Semin. Cell Dev. Biol.* – 2010. – Vol. 21(8). – P. 838-844.
42. Pancreatic progenitors: The shortest route to restore islet cell mass / V. Venkatesan, R. Gopurappilly, S.K. Goteti [et al.] // *Islets.* – 2011. – Vol. 3(6). – P. 295-301.
43. Peck A.B. In vitro-generation of surrogate islets from adult stem cells / A.B. Peck, V. Ramiya // *Transp. Immunol.* – 2004. – Vol. 12(3-4). – P. 259-272.
44. Peck A.B. Animal models to study adult stem cell-derived, in vitro-generated islet implantation / A.B. Peck, L. Yin, V. Ramiya // *ILAR.* – 2004. – Vol. 45(3). – P. 259-267.
45. Peshavaria M. Manipulation of pancreatic stem cells for cell replacement therapy / M. Peshavaria, K. Pang // *Diabetes Technol. Ther.* – 2000. – Vol. 2(3). – P. 453-460.
46. Pluripotency-associated stem cell marker expression in proliferative cell cultures derived from adult human pancreas / M.G. White, H.R. Al-Turaifi, G.H. Holliman [et al.] // *J. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 211(2). – P. 169-176.
47. Porat S. New sources of pancreatic beta cells / S. Porat, Y. Dor // *Curr. Diab. Rep.* – 2007. – Vol. 7(4). – P. 304-308.
48. Roche E. Generation of new islets from stem cells / E. Roche, B. Soria // *Cell Biochem. Biophys.* – 2004. – Vol. 40 Suppl. 3. – P. 113-124.
49. Sahu S. New sources of beta-cells for treating diabetes / S. Sahu, D. Tosh, A.A. Hardikar // *J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 202(1). – P. 13-16.
50. Sangan C.B. A new paradigm in cell therapy for diabetes : turning pancreatic \pm -cells into I-cells / C.B. Sangan, D. Tosh // *Bioassays.* – 2010. – Vol. 32(10). – P. 881-884.
51. Sordi V. Diabetes mellitus: an opportunity for therapy with stem cells? / V. Sordi, F. Bertuzzi, L. Piemonti // *Regen. Med.* – 2008. – Vol. 3(3). – P. 377-397.
52. Sox9+ ductal cells are multipotent progenitors through development but do not produce new endocrine cells in the normal or injured adult pancreas / J.L. Kopp, C.L. Dubois, A.E. Schaffer [et al.] // *Development.* – 2011. – Vol. 138(4). – P. 653-665.
53. Stem cell-based treatments for Type-1 diabetes mellitus : bone marrow, embryonic, hepatic, pancreatic and induced pluripo-

tent stem cells / K.J. Godfrey, B. Mathew, J.C. Bulman [et al.] // *Diabet Med.* – 2011. – DOI:10.1111/j.1464-5491.2011.03433.x.

54. Transdifferentiation of pancreatic ductal cells to endocrine beta cells / S. Bonner-Weir, A. Ihada, S. Yatoh [et al.] // *Biochem. Soc. Trans.* – 2008. – Vol. 36(Pt3). – P. 353-356.

55. Transdifferentiation of stem cells in pancreatic cells: state of the art / G. Di Giacchino, C. Di Campi, M.A. Zocco [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2005. – Vol. 37(6). – P. 2662-2663.

56. Tuduri E. Reprogramming gut and pancreas endocrine cells to treat diabetes / E. Tuduri, T.J. Kieffer // *Diabetes Obes. Metab.* – 2011. – Vol. 13 Suppl. 1. – P. 53-59.

57. Wang R. Phenotypic analysis of c-kit expression in epithelial monolayers derived from postnatal rat pancreatic islets / R. Wang, J. Li, N. Yashpal // *J. Endocrinol.* – 2004. – Vol. 182(1). – P. 113-122.

58. Yang L. In vitro trans-differentiation of adult hepatic stem cells into pancreatic endocrine hormone-producing cells / L. Yang // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – Vol. 99(12). – P. 8078-8083.

59. Zhang L. Progress in treating diabetes mellitus with adult stem cells / L. Zhang, C. Teng, T. An // *Sheng. Wu. Yong. Cheng. Xue. Bao.* – 2008. – Vol. 24(2). – P. 177-182.

60. Zhang Y.Q. Identification and expansion of pancreatic stem progenitor cells / Y.Q. Zhang, M. Kritzik, N. Sarvetnick // *J. Cell Mol. Med.* – 2005. – Vol. 9(2). – P. 331-344.

61. Zulewski H. Pancreatic stem cells – a new therapeutic option for the treatment of type 1 diabetes mellitus? / H. Zulewski // *Ther. Umsch.* – 2002. – Vol. 59(11). – P. 599-602.

62. Zulewski H. Differentiation of embryonic and adult stem cells into insulin producing cells / H. Zulewski // *Panminerva Med.* – 2008. – Vol. 50(1). – P. 73-79.

Чайковский Ю.Б., Геращенко С.Б., Дельцова Е.И.

Стволовые клетки поджелудочной железы взрослых и их роль в лечении сахарного диабета

Резюме. Обзор литературы посвящен освещению результатов современных исследований стволовых клеток поджелудочной железы взрослых. Рассматриваются источники и локализация стволовых клеток экзо- и эндокринной части поджелудочной железы. Высказывается мнение ученых о возможностях трансдифференцировки стволовых клеток других органов для восстановления эндокринных клеток островков Лангерганса. Очерчиваются пути решения заместительной терапии б-клеток при сахарном диабете.

Ключевые слова: *стволовые клетки, поджелудочная железа.*

Chaikovskiy Yu.B., Geraschenko S.B., Deltsova O.I.

Stem cells of Adults' Pancreas and their Role in Diabetes Mellitus Treatment

Summary. The review of literature is devoted to the results of modern investigations of stem cell of pancreas of adults. Stem cells sources and localization in exo- and endocrine part of pancreas are examined. Opinion of scientists of possibilities of different organs stem cells transdifferentiation for renewal of endocrine cells of islets of Langerhans is discussed. The ways of decision of the problem of b-cells substitutive therapy at a diabetes mellitus are outlined.

Key words: *stem cells, pancreas.*

Надійшла 06.02.2012 року.

УДК 616-089+616.379-008.64

Шевчук А.Г. Боцюрко В.І.

Хірургічна патологія і цукровий діабет

Кафедра хірургії ФПО (зав. кафедри – проф. О. Л. Ткачук)

Кафедра ендокринології (зав. кафедри – проф. В. І. Боцюрко)

ВДНЗ «Вано-Франківський національний медичний університет»

Цукровий діабет одна із найважливіших медико – соціальних проблем. Рання інвалідизація, висока смертність зробили цукровий діабет (ЦД) одним з перших пріоритетів, закріплених Сент-Вінсентською декларацією, національних систем охорони здоров'я всіх без винятку країн світу (4). Щороку у світі кількість хворих на ЦД збільшується на 7 млн осіб. Згідно з прогнозом IDF до 2025 року їх кількість складатиме 380 млн хворих ЦД проти 246 млн у 2007 році. Станом на 2010 рік кількість хворих в Україні перевищувала 1 млн 320 тис осіб. Кожної хвилини в світі помирає 6 людей від ЦД, кожної години виконується 55 ампутацій нижніх кінцівок (1). В Україні функціонують 7 ендокринологічних диспансерів і 18 відділень в обласних лікарнях. Розгорнуто 4000 ендокринологічних ліжок, працює 2000 лікарів. Функціонують два НДУ ендокринології та патології обміну речовин (Київ, Харків). Програма ЦД поглинає 10% з національних бюджетів, спрямованих на охорону здоров'я. В США витрати на хворого без ЦД складають 5000 доларів, на хворого з ЦД – 9493, а на хворого з ускладненнями 11 157 доларів, в Австрії на хворого із ЦД витрачають до 17000 доларів за рік.

Цукровий діабет – ендокринно-обмінне захворювання, що характеризується хронічною гіперглікемією, внаслідок абсолютної (1 тип) або відносної (2 тип) недостатності інсуліну і розвивається в результаті впливу різноманітних ендокринних, імунних, екзогенних факторів чи їх поєднання.

ВООЗ визначила ЦД як епідемію (10). Складність проблеми полягає не лише в широкому розповсюдженні ЦД, але й в серйозних наслідках, часом через пізні звернення. Так, в Україні у 23,7% хворих з нагнійно-запальними ускладненнями стопи (НЗУС) вперше виявляють запущений ЦД. Особливість цього захворювання полягає у швидкому виникненні ускладнень, що спричиняють інвалідність і смерть хворих. У 2005р ЦД був причиною смерті у 2975, а у 2004 – у 2725 чоловік. Приблизно 50% хворих на ЦД 1 типу помирає від ниркової недостатності(4). Серед хворих на ЦД у 2,5-5 разів частіше діагностується інфаркт міокарда, ніж у загальній популяції того ж віку. Гангрена нижніх кінцівок спостерігається у 200 разів частіше. У 92% хворих з ЦД уже в перші 5-10 років розвивається периферійна сенсорна невротія, а в 27% - нагнійно-запальні зміни стоп. У розвитку ускладнень ЦД важливу роль відіграє гіперглікемія,