

Перспективы терапии, направленной на восстановление пула β -клеток, при сахарном диабете

В.А. Петеркова, Д.Н. Лаптев

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Обзор представляет результаты исследований возможностей, безопасности и перспективы регенеративной терапии, направленной на восстановление пула β -клеток, при сахарном диабете (СД). Подробно проанализированы источники новых β -клеток, механизмы регенерации, а также стимулирующие ее факторы.

Ключевые слова: сахарный диабет, регенерация, β -клетки

Prospects for therapy aimed at restoring the beta-cell pool in patients with diabetes mellitus (review of the literature)

V.A. Peterkova, D.N. Laptev

Endocrinological Research Centre, Moscow

The authors review results of evaluation of possibility, safety and prospects of regenerative therapy aimed at restoring β -cell pool in diabetes mellitus. A detailed analysis of sources of new β -cells is presented, reparation mechanisms and factors contributing to regeneration are discussed.

Key words: diabetes mellitus, regeneration, β -cells

Сахарный диабет (СД) — заболевание, развивающееся в результате дисбаланса между системами утилизации глюкозы (инсулин) и поддержания гликемии (контринсулярные гормоны и т.п.). Ключевым фактором в нарушении этой сложной системы является абсолютный дефицит при сахарном диабете 1 типа (СД1) или функциональная несостоятельность при сахарном диабете 2 типа (СД2) инсулинпродуцирующих β -клеток. В течение длительного времени считалось, что количество β -клеток не увеличивается после рождения, и при СД1 они безвозвратно разрушаются в процессе аутоиммунной агрессии, однако затем стали появляться все новые и новые доказательства способности β -клеток к восстановлению их пула. Возможность регенерации β -клеток открывает широкие перспективы перед учеными для лечения СД. Эту способность *in vitro* можно будет использовать для создания необходимого количества инсулин-продуцирующих клеток для трансплантации пациентам с диабетом. Терапия, направленная на восстановление пула β -клеток, может оказаться эффективной *in vivo* у пациентов с остаточной функцией β -клеток для поддержания собственной секреции инсулина. В настоящее время ученые исследуют возможные механизмы регенерации β -клеток, пути и методы воздействия на них.

Источник новых β -клеток

Еще в 80-е годы исследователями на моделях животных было показано, что регенерация β -клеток может быть простимулирована либо перевязкой панкреатического протока, либо удалением части железы [1]. При этом механизм регенерации и источник новых β -клеток оставался неясным. Предполагается, что возможным путем восстановления является образование новых β -клеток из стволовых клеток или клеток-предшественников (неогенез), так называемых прекурсоров, либо порождение новых β -клеток из β -клеток, трансформировавшихся в более примитивные клетки-предшественники.

Эпителий поджелудочной железы (ПЖ) развивается из эндодермы первичной кишки, строма и кровеносные сосуды — из мезенхимы. Зачаток железы появляется у эмбриона человека на третьей неделе как выпячивание стенки 12-перстной кишки. Первые эндокриноциты появляются у зародыша на восьмой неделе в составе первичных эпителиальных протоков. Затем они вы-

селяются в виде первичных островков и обособляются от экзокринной ткани. Учитывая данное обстоятельство, клетки эпителиальных протоков (дуктальные клетки) могут являться субстратом для дифференцировки в инсулинпродуцирующие клетки или в их составе содержатся стволовые клетки (клетки-предшественники). Так, например, если изолировать клетки протока ПЖ, а затем их культивировать, то можно индуцировать дифференцировку этих клеток в кластеры, состоящие из эндокриноцитов и дуктальных клеток. Эти клетки способны продуцировать инсулин в ответ на воздействие глюкозой [2]. Предполагается, что новые β -клетки, в данном случае, образуются посредством неогенеза.

В 2004 году двумя группами исследователей было предположено, что существует мультипотентная клетка-предшественник, которая может дифференцироваться в β -клетки и другие эндокриноциты. Seaberg R. с коллегами сообщил об идентификации у мышей панкреатических дуктальных клеток, которые могут дифференцироваться в основные нервные клетки и α -, β -, δ -клетки ПЖ. Впоследствии было установлено, что эти клетки обладали способностью секретировать инсулин в ответ на стимуляцию глюкозой, также как и обычные β -клетки [3]. Параллельно такое же открытие было сделано учеными из Японии [4].

Существуют доказательства возможности β -клеток к самовоспроизведению путем деления. Так, Melton D. с коллегами (2004), используя технологию, названную «прослеживанием родословной» (lineage tracing), попытался определить происхождение новых β -клеток после панкреатектомии у мышей [5]. Целью эксперимента было определение источника новых β -клеток: образуются ли они из стволовых клеток или из клеток-предшественников. В результате исследования установлено, что новые β -клетки формируются из старых β -клеток. И не было получено никаких доказательств образования β -клеток из стволовых клеток. Продолжая свою работу, Melton D. планирует ответить на следующие вопросы: «Все ли β -клетки способны к делению? В каком количестве? Как можно стимулировать деление?».

Механизмы регенерации

Можно выделить два основных механизма получения новых β -клеток: деление старых β -клеток и дифференцировка из клеток предшественников. Масса β -клеток у мышей, крыс и человека находится в прямо пропорциональной зависимости с массой тела

и индексом массы тела [6]. Масса β -клеток увеличивается за счет деления (гиперплазия) и увеличения клеточного объема (гипертрофия). Также предполагается, что количество β -клеток увеличивается за счет процесса островкового неогенеза. Применительно к β -клеткам, неогенез — это процесс образования новых β -клеток в результате дифференцировки клеток-предшественников (стволовых клеток, прекурсоров). У крыс выявлено две волны неогенеза: первая — сразу после рождения и вторая — около 24 дня жизни. Установлено, что количество β -клеток между 20 и 31 днями жизни утраивается, при этом 30% всех клеток образуется заново [7]. После 90% панкреатэктомии у взрослых крыс отмечается выраженная регенерация за счет репликации эндокрино- или экзокриноцитов и пролиферации дуктальных клеток с последующей их дифференцировкой в новые доли ПЖ [8]. У человека неогенез может иметь большее значение, т.к. процесс деления β -клеток у него мало выражен [9]. У людей с ожирением в ПЖ чаще встречаются участки неогенеза, содержащие дуктальные включения с инсулин-позитивными клетками, чем увеличенные в результате репликации островки. Основным источником клеток для неогенеза рассматривают дуктальные клетки. Во время деления они кратковременно экспрессируют транскрипционный фактор PDX-1, который широко экспрессируется во время эмбрионального развития ПЖ. Предполагается, что быстро делящиеся зрелые дуктальные клетки на время приобретают менее дифференцированный фенотип, который может редифференцироваться в любой тип клетки ПЖ. Концепция происхождения новых клеток из дуктальных подтверждается идентификацией маркеров, экспрессируемых β -клетками новообразованных островков. Было выявлено шесть генетических маркеров, высоко экспрессируемых новыми β -клетками и практически не экспрессируемых старыми. Эти же маркеры интенсивно экспрессируются дуктальными клетками взрослых и β -клетками неонатальных крыс [7].

Еще один потенциальный механизм регенерации β -клеток называется эпителиально-мезенхимальным переходом (epithelial-to-mesenchymal transition, ЭМП). Этот механизм также способствует делению β -клеток. **Эпителиально-мезенхимальный переход** — это «...сложный процесс изменения эпителиальными клетками эпителиального фенотипа на мезенхимальный, происходящий в эмбриональном развитии, заживлении ран, а также при патологических процессах, таких как фиброз, а также при опухолевой прогрессии» [10]. ЭМП традиционно исследовался в контексте эмбрионального развития и роста раковых клеток.

При поддержке JDRF (Juvenile Diabetes Research Federation) Kulkarni с коллегами (2004) изучил компенсаторную регенерацию β -клеток на двух различных генно-инженерных моделях инсулинорезистентности у мышей: IRS/IRS-1 и LIRKO [11]. Они установили, что регенерация происходит посредством процесса, схожего с ЭМП, при этом клетки принимали более примитивную форму с целью деления и последующей дифференцировки в β -клетки. Необходимо отметить, что в этом исследовании на основании метода «прослеживания родословной» было установлено, что новые клетки не имели дуктальных маркеров, т.е. происходили не из клеток протоков ПЖ. Однако, как считает ученый, «мы хотим думать, что, возможно, существуют клетки-предшественники внутри островков — стволовые β -клетки, если вам нравится, — которые, в свою очередь, дифференцируются из клеток протоков».

Если островковые клетки человека, выделенные из ПЖ по-смертно, подвергнуть обработке средой, содержащей фетальную бычью сыворотку, то это приведет к индукции ЭМП. Новые клетки, которые соответствуют человеческим, островковым прекурсорным клеткам (ЧОПК), могут быстро делиться, удваиваясь каждые 60 часов, однако при этом они теряют возможность синтезировать инсулин [12]. Если культивировать ЧОПК в среде, не содержащей бычьей сыворотки, это приведет к спонтанному объединению их в кластеры, подобные островкам и продукции инсулина в небольших количествах. Таким образом, на первом

этапе выделяются островковые клетки из человеческой ПЖ (трупной), затем выделенные клетки пролиферируют и получают большую популяцию клеток, которую на следующем этапе подвергают обратной дифференцировке в β -клетки. К сожалению, даже через несколько недель регенерировавшие островки синтезируют лишь 1/5000 часть инсулина, синтезируемого здоровыми островковыми клетками. Исследователи планируют изучить эту клеточную популяцию на животных моделях в течение более длительного периода, а также найти факторы, улучшающие рост, дифференцировку и деление островковых клеток.

Еще одним способом получения новых β -клеток является прямое перепрограммирование одного типа дифференцированных клеток в другой, осуществляемое при помощи аденовирусной доставки генов транскрипционных факторов, специфичных для β -клеток [13]. Для перепрограммирования выбирают экзокринные клетки ПЖ, т.к. их объединяет с β -клетками общий предшественник [14]. На основании скрининга более 1100 транскрипционных факторов, была идентифицирована группа транскрипционных факторов, которые в эмбриональном периоде экспрессируются β -клетками или их предшественниками [15]. В результате последующих экспериментов из этой группы были выделены три транскрипционных фактора (Ngn3, Mafa, Pdx1), достоверно влияющих на трансформацию клеток. Факторы, индуцирующие перепрограммирование, присутствуют в инфицированных клетках лишь временно.

Факторы, стимулирующие регенерацию

Естественно, ученые пытаются определить и изучить вещества, которые можно использовать для стимуляции регенерации β -клеток. Одним из таких факторов является глюкагон-подобный пептид (ГПП-1). Основным источником ГПП-1 в организме являются интестинальные L-клетки, которые секретируют ГПП-1 как гормон кишечника. Стимуляторами секреции ГПП-1 являются основные нутриенты: углеводы, белки, жиры. Циркулирующий в крови ГПП-1 быстро разрушается ферментом дипептидилпептидазой-4. Изначально, в перспективе лечения СД, ученых интересовала способность ГПП-1 влиять на гликемию, путем стимуляции секреции инсулина и ингибирования секреции глюкагона. Затем выяснилось, что ГПП-1 стимулирует рост β -клеток, а недавно было установлено, что ГПП-1 ингибирует апоптоз β -клеток [16].

Первым апробированным в клинических исследованиях аналогом ГПП-1 стал эксенатид (торговое название «Баета», Eli Lilly), который был зарегистрирован как гипогликемический препарат для лечения СД2. Однако ученые планируют использовать его и для лечения СД1, чтобы вызвать регенерацию собственных β -клеток. Это будет возможно только в случае, если по прошествии нескольких лет заболевания сохраняется остаточная секреция инсулина. Также считается перспективным применение ГПП-1 при трансплантации β -клеток.

Другим многообещающим фактором регенерации β -клеток является гастрин. Еще в 1980 году были начаты исследования роли гастрина как ростового фактора в эмбриогенезе ПЖ. Гастрин — это гормон, который стимулирует секрецию соляной кислоты париетальными клетками желудка и способствует желудочному пищеварению. Но также установлено, что гастрин кратковременно экспрессируется в фетальных островках во время критического периода их развития из первично-дифференцированных островковых прекурсоров в фетальных панкреатических протоках. Можно было предположить, что гастрин играет важную роль в процессе неогенеза островковых клеток, и его можно использовать для регенерации β -клеток.

Первые исследования учеными были проведены на генетически модифицированных мышах, которые экспрессировали гастрин в больших количествах. Однако результат оказался отрицательным. Тогда исследователи предположили, что для регенерации β -клеток требуется два сигнала — два ростовых фак-



Рис. 1. Механизмы и факторы, стимулирующие регенерацию β-клеток

тора, действующих совместно. В 1993 году Stephen J. Brand с коллегами опубликовал результаты исследования, проведенного на генетически модифицированных мышах, которые избыточно экспрессировали не только гастрин, но и трансформирующий ростовой фактор-α (ТРФ-α). Оказалось, что у этих мышей имеется увеличение массы островковых клеток по сравнению с генетически интактными мышами [17]. Со временем ТРФ-α был заменен структурно схожим эпидермальным ростовым фактором (ЭРФ). ЭРФ является сильным стимулятором пролиферации дуктальных клеток [18]. Кроме того, и ЭРФ, и ТРФ-α экспрессируются в панкреатических дуктальных и ацинарных клетках, а рецепторы к ЭРФ были найдены на ацинарных клетках и апикальной по-

верхности дуктальных клеток [19]. Оверэкспрессия ТРФ-α, ЭРФ и рецепторов ЭРФ была показана при неоплазии панкреатических протоков, доказывая их роль в стимуляции панкреатической пролиферации.

В 1999 году Stephen J. Brand запатентовал права на комбинацию гастрин/ЭРФ и организовал компанию Waratah Pharmaceuticals Corporation (в 2002 году объединена с Transition Therapeutics, Inc.), которая занимается разработкой регенерационной терапии на основании гастрин и ЭРФ. Следует отметить, что это направление считается достаточно перспективным, о чем говорит предоставление эксклюзивных прав на технологию лечения фармацевтическому гиганту Novo Nordisk.

Комбинация гастрин с ЭРФ может применяться с целью создания достаточного трансплантационного материала для пересадки β-клеток больным СД. В настоящее время, чтобы получить достаточное количество β-клеток для одной трансплантации, необходимо 2–3 ПЖ. Культивирование β-клеток in vitro позволит получить достаточное их количество для трех пересадок. В 2005 году Rabinovitch A. с соавт. опубликовали результаты исследования влияния комбинации ЭРФ/гастрин на изолированные человеческие островковые клетки [20]. В работе использовались островковые клетки, применяемые в клинических трансплантациях β-клеток, полученные из трупной ПЖ. Человеческие островковые клетки были культивированы в течение четырех недель в среде без сыворотки (контроль) или в средах с ЭРФ, гастрином, гастрином и ЭРФ. Количество β-клеток в среде ЭРФ+гастрин увеличилось на 118%, в среде ЭРФ – на 81%, в среде с гастрином уменьшилось на 3% и в контрольной среде уменьшилось на 62%. Необходимо отметить, что после удаления ЭРФ и гастрин количество β-клеток, ранее культивированных в комбинированной среде

Таблица 1

Клинические исследования по регенерации β-клеток			
Препарат(ы), используемый для регенерации	Статус исследования, место проведения	Критерии включения в исследование	Ссылка
Исследования, проходящие в настоящее время, и планируемые исследования			
Инсулин Лансопризол Ситаглиптин GAD65 (Диамид)	США, Мэриленд. Вторая фаза	1. СД1 2. Возраст 16–30 лет 3. Длительность СД1 не более 4 месяцев 4. Наличие антител к GAD 5. ИМТ от 19 до 28 кг/м ² 6. Уровень С-пептида более 0,2 нмоль/л	NCT00837759*
Метформин Пантопризол Ситаглиптин	Канада, University of Alberta – Clinical Islet Transplant Program. Пилотное исследование	1. Пациенты после трансплантации β-клеток с ранней дисфункцией трансплантата. 2. Уровень HbA _{1c} >6% или глюкоза натощак >7 ммоль/л или >10 ммоль/л в любое время или суточная доза инсулина ≤10 Ед. 3. Определяемый уровень С-пептида	NCT00768651
Гастрин (ТТ-223)	США, многоцентровое исследование. Вторая фаза. Transition Therapeutics	1. Длительность СД2 не менее 6 мес. 2. Терапия метформином и/или тиазолиндионом 3. ИМТ от 21 до 45 кг/м ² 4. HbA _{1c} 7,5–10%	NCT00743002
ГПП-1 (LY2428757) + Гастрин (ТТ-223)	США и Пуэрто-Рико. Пилотное. Eli Lilly. Transition Therapeutics	1. Возраст 18–70 лет 2. Длительность СД2 не менее 6 мес. 3. HbA _{1c} 8–10% 4. ИМТ от 25 до 40 кг/м ²	NCT00853151
Гастрин (ТТ-223) + аналог ЭРФ	США. Пилотное. Завершено. Transition Therapeutics	1. Возраст 18–40 лет 2. Длительность СД1 более 1 года, на инсулинотерапии 3. ИМТ от 19 до 30 кг/м ²	NCT00239148

* Идентификатор клинических исследований (<http://www.ClinicalTrials.gov>)

Сокращения: ГПП-1 – глюкагон-подобный пептид; СД – сахарный диабет; ТРФ-α – трансформирующий ростовой фактор; ПЖ – поджелудочная железа; ЧОПК – человеческие, полученные из островков, прекурсорные клетки; ЭМП – эпителиально-мезенхимальный переход; ЭРФ – эпидермальный ростовой фактор

ЭРФ+гастрин, увеличилось в течение последующих четырех недель на 232%. По мнению ученых, увеличение массы β -клеток связано с индукцией неогенеза β -клеток из клеток панкреатических экзокринных протоков.

Клинические исследования по регенерации β -клеток

Положительные результаты исследований *in vivo* на лабораторных животных и *in vitro* на β -клетках человека способствовали началу клинических исследований (табл. 1). Так, компания Transition Therapeutics завершила две исследовательские фазы 2а клинических исследований у больных СД1 и СД2. Основной целью исследования была оценка безопасности, толерантности и эффективности ежедневного лечения комбинацией аналога гастрин (фирменное название ТТ-223) и аналога ЭРФ (эта комбинация носит фирменное название E1-I.N.T.TM) в течение 28 дней. У больных СД2 эта терапия показала стабильное снижение показателей гликемии в течение шестимесячного периода наблюдения, уровень HbA_{1c} снизился на 1,21%. При этом серьезных побочных эффектов зарегистрировано не было. Предварительные данные по результатам лечения больных СД1 показали снижение суточной дозы инсулина и хорошую безопасность даже при повышении дозы до максимума. Следующим шагом будет начало большого исследования (фаза 2). Далее Transition Therapeutics планирует использовать сочетание ТТ-223 с ГПП-1 (фирменное название препарата GLP-1-I.N.T.TM). Так, в марте 2009 г. компания анонсировала начало Ib фазы клинического исследования аналога гастрин в комбинации с новым аналогом ГПП-1 производства Eli Lilly (LY2428757) у больных СД2. Исследование рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, в которое будет включено около 140 пациентов. Transition Thera-

peutics и Eli Lilly заключили соглашение о сотрудничестве, гарантирующее Lilly эксклюзивные права по всему миру на разработку и коммерческое использование терапии на основании ТТ-223.

Заключение

Регенеративная терапия при СД выглядит очень заманчиво, особенно это касается СД1, который сопровождается развитием абсолютного дефицита β -клеток. Это относится не только к использованию регенерации для создания материала для трансплантации. Регенеративная терапия у больных СД1 может использоваться для поддержания достаточного количества инсулин-секретирующих клеток. Учитывая, что СД1 – это хроническое аутоиммунное заболевание, особое значение может приобрести сочетание регенеративной терапии с иммунотерапией, например, с использованием моноклональных антител, т.к. в этом случае новые β -клетки будут защищены от повторной аутоагрессии.

Не стоит забывать, что механизмы, приводящие к регенерации, например ЭМП, потенциально связаны с механизмами неоплазии. Требуется проведение исследований по длительному наблюдению за новыми клетками, после проведения регенеративной терапии, для оценки ее безопасности.

Список потенциальных терапевтических препаратов будет расти и в итоге, возможно, будет разработан «идеальный» препарат, обладающий минимумом побочных эффектов, при использовании которого будет легко контролировать регенерацию («контролируемая регенерация»).

Литература

- Bonner-Weir S., Baxter L.A., Schuppin G.T., Smith F.E. A second pathway for regeneration of the adult exocrine and endocrine pancreas: a possible recapitulation of embryonic development // *Diabetes*. – 1993. – v. 42. – P. 1715–1720.
- Bonner-Weir S., Taneja M., Weir G.C., Tatarkiewicz K., Song K.H., Sharma A., O'Neil J.J. In vitro cultivation of human islets from expanded ductal tissue // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2000. – v. 97(14). – P. 7999–8004.
- Seaberg R.M., Smukler S.R., Kieffer T.J., Enikolopov G., Asghar Z., Wheeler M.B., Korbitt G., van der Kooy D. Clonal identification of multipotent precursors from adult mouse pancreas that generate neural and pancreatic lineages // *Nature biotechnology*. – 2004. – v. 22(9). – P. 1115–24.
- Atsushi S., Hiromitsu N., Hideki T. Prospective Isolation of Multipotent Pancreatic Progenitors Using Flow-Cytometric Cell Sorting // *Diabetes*. – 2004. – v. 53. – P. 2143–2152.
- Dor Y., Brown J., Martinez O.I., Melton D.A. Adult pancreatic beta-cells are formed by self-duplication rather than // *Nature*. – v. 429(6987). – P. 200441–200446.
- Montanya E. et al. Linear correlation between beta-cell mass and body weight throughout life in Lewis rats: role of beta cell hyperplasia and hypertrophy // *Diabetes*. – 2000. – v. 49. – P. 1341–1346.
- Bonner-Weir S. et al. The pancreatic ductal epithelium serves as a potential pool of progenitor cells // *Pediatr Diabetes*. – 2004. – v. 5(Suppl 2). – P. 16–22.
- Brockenbrough J.S., Weir G.C., Bonner-Weir S. Discordance of exocrine and endocrine growth after 90% pancreatectomy in rats // *Diabetes*. – 1988. – v. 37. – P. 232–236.
- Tyrberg B. et al. Stimulated endocrine cell proliferation and differentiation in transplanted human pancreatic islets: effects of the ob gene and compensatory growth of the implantation organ // *Diabetes*. – 2001. – v. 50. – P. 301–307.
- Эпителиально-мезенхимальный переход // Википедия — свободная энциклопедия. URL: ru.wikipedia.org/?oldid=12208218 (дата обращения: 26.11.2008).
- Kulkarni R.N., Jhala U.S., Winnay J.N., Krajewski S., Montminy M., Kahn C. R. PDX-1 haploinsufficiency limits the compensatory islet hyperplasia that occurs in response to insulin resistance // *J. Clin. Invest.* – 2004. – v. 114. – P. 828–836.
- Gershengorn M.C., Hardikar A.A., Wei C., Geras-Raaka E., Marcus-Samuels B., Raaka B.M. Epithelial-to-mesenchymal transition generates human islet precursor cells // *Science*. – 2004. – v. 306(5705). – P. 2261–2264.
- Zhou Q., Brown J., Kanarek A., Rajagopal J., Melton D. In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to β -cells // *Nature*. – 2008. – v. 455. – P. 627–632.
- Gu G., Dubauskaite J., Melton D.A. Direct evidence for the pancreatic lineage: NGN3⁺ cells are islet progenitors and are distinct from duct progenitors // *Development*. – 2002. – v. 129(10). – P.2447–2457.
- Zhou Q., Law A.C., Rajagopal J. et al. A multipotent progenitor domain guides pancreatic organogenesis // *Dev. Cell*. – 2007. – v. 13(1). – P. 103–114.
- Farilla L., Bulotta A., Hirshberg B., Li Calzi S., Khoury N., Noushmehr H., Bertolotto C., Di Mario U., Harlan D.M., Perfetti R. Glucagon-like Peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets // *Endocrinology*. – 2003. – v. 144(12). – P. 5149–5158.
- Wang T.C., Bonner-Weir S., Oates P.S., Chulak M., Simon B., Merlino G.T., Schmidt E.V., Brand S.J. Pancreatic gastrin stimulates islet differentiation of transforming growth factor alpha-induced ductular precursor cells // *J. Clin. Invest.* – 1993. – v. 92(3). – P. 1349–1356.
- Verme T.B., Hootman S.R. Regulation of pancreatic duct epithelial growth in vitro // *Am. J. Physiol.* – 1990. – v. 258. – P. G833–G840.
- Korc M., Chandrasekar B., Yamanaka Y., Freiss H., Buchler M., Beger H. Overexpression of the epidermal growth factor receptor in human pancreatic cancer is associated with concomitant increases in the levels of epidermal growth factor and transforming growth factor alpha // *J. Clin. Invest.* – 1992. – v. 90. – P. 1352–1360.
- Suarez-Pinzon W.L., Lakey J.R.T., Brand S.J., Rabinovitch A. Combination Therapy with Epidermal Growth Factor and Gastrin Induces Neogenesis of Human Islet β -Cells from Pancreatic Duct Cells and an Increase in Functional -Cell Mass // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2005. – v. 90(6). – P. 3401–3409.

Петеркова Валентина Александровна

д.м.н., профессор, директор Института детской эндокринологии ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Лаптев Дмитрий Никитич

к.м.н., научный сотрудник Института детской эндокринологии ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: laptevdn@yandex.ru