

УДК 612.345.013.5

# СТРУКТУРНАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ЭНДОКРИННЫХ ОСТРОВКОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

## ЧАСТЬ 1. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ ОСТРОВКОВ ЧЕЛОВЕКА И ДРУГИХ ВИДОВ

Л. А. Можейко (mozhejko-hist@yandex.ru)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

*Гистологические исследования островков человека и лабораторных животных подчеркивают больше отличий между ними, чем сходства. Вариабельность строения и клеточного состава островков выявлена как между видами, так и в одном виде.*

*Островки поджелудочной железы человека более гетерогенны, чем островки других видов. Большинство островков человека не имеет центрально-периферического разделения эндокринных клеток, а В-клетки смешаны с другими типами клеток. Островки человека имеют относительно меньше В-клеток и больше А-клеток, чем островки грызунов и других видов, а также больше внутриостровковых вариаций этих клеток. Плотность распределения островков и количество больших островков в области хвоста поджелудочной железы человека значительно выше, чем в области головки и тела, отражая региональную гетерогенность. Кроме того, крючковидный отросток поджелудочной железы имеет преимущественно РР-экспрессирующие клетки.*

**Ключевые слова:** гетерогенность, панкреатические островки, структурная организация

---

---

# STRUCTURAL HETEROGENEITY OF THE ENDOCRINE PANCREATIC ISLETS PART 1. MORPHOLOGICAL DIFFERENCES BETWEEN HUMAN AND OTHER SPECIES ISLETS

L. A. Mozheiko

Educational Institution "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

*Histological studies of human pancreatic islets and those of laboratory animals tend to emphasize, that they display more differences than similarities. Variability in islets architecture and cell composition has been revealed between different species as well as within the same species.*

*Human pancreatic islets are more heterogeneous than those in other species. Most of human islets do not have the core-mantle segregation of endocrine cells and B- cells are intermingled with other cell types. Human islets have relatively fewer B-cells and more A-cells as compared to rodent and other species islets, as well as more intra-islet variations of these cells. The density of islets and the number of large islets in the region of the human pancreatic tail is significantly higher than in the region of the head and body, which reflects regional heterogeneity. Moreover, islets in the uncinat process of the pancreas have predominantly PP-expressing cells.*

**Keywords:** heterogeneity, pancreatic islets, structural organization

---

---

Представления о citoархитектонике эндокринных островков поджелудочной железы и функциональных особенностях их клеток постоянно развиваются и уточняются [11, 21, 27]. К настоящему времени установлено, что эндокринные островки человека по некоторым параметрам сходны с островками большинства представителей позвоночных, а по другим – существенно различаются [24]. Более того, выявлена определенная видовая гетерогенность их строения в зависимости от топографического расположения в поджелудочной железе [32]. Углубленное изучение внутриостровковой структурной организации особо актуально и важно

для понимания функционирования эндокринных клеток и патофизиологии заболеваний, вызванных нарушениями этой организации.

В современных публикациях эндокринные островки представляются как своеобразные «мини-органы», имеющие своё строение, кровоснабжение и иннервацию [21]. У всех видов млекопитающих они составляют 1,5-3% от общего объема органа. Количество островков варьирует. Так, у грызунов их насчитывается до 5 тыс., а в поджелудочной железе взрослого человека, по данным разных авторов, от 240 тыс. до 1-2 млн [1, 3]. Как у животных, так и у человека отмечается значительная разница в количестве

островков разных топографических районов железы. Исследование методом трёхплоскостной гистотопографии поджелудочной железы человека показало, что островки Лангерганса в большей мере сосредоточены в хвостовом отделе железы [2]. В 1 см<sup>3</sup> ткани головки железы находится в среднем 1833 островка, в теле – 2518, в хвосте – 3259, в крючковидном отростке – 2682. X. Wang с соотр. при изучении плотности островков в разных областях поджелудочной железы трупного материала человека установили, что масса островков головки и тела почти одинакова ( $1,22 \pm 0,12\%$  и  $1,07 \pm 0,12\%$ , соответственно), в отличие от хвоста, где плотность расположения островков была более чем в 2 раза выше, с пропорциональным увеличением популяции эндокринных клеток ( $2,37 \pm 0,25\%$ ) [32]. Когда с помощью модифицированного автоматического метода [6] островки были выделены из поджелудочной железы доноров, вес островков, взятых из тела и хвоста, более чем в 2 раза превышал вес островков из головки [32].

Островки классифицируются по размерам на классы от малых до гигантских [17] и могут содержать от небольшого количества клеток до нескольких их тысяч. У новорожденных человека диаметр островка колеблется от 50 до 150 мкм, у взрослых – от 50 до 250 мкм, причем преобладают крупные островки диаметром около 200 мкм [1]. Наибольший диаметр островка здорового человека достигает 300–400 мкм, а при гиперплазии – 600 мкм. У других видов он также варьирует в этих пределах, не превышая 500–700 мкм [27]. Известно, что существует тесная зависимость между весом тела, весом поджелудочной железы и массой В-клеток, которая пропорционально увеличивается, чтобы компенсировать потребности организма в инсулине [8,25]. Проанализировав с помощью математического анализа гистограммы эндокринных островков человека и разных животных (морских свинок, кроликов, обезьян, птиц, мышей, включая тучных, беременных и диабетических), A. Kim с соавт. пришли к заключению, что, несмотря на существенные различия массы их тела и веса поджелудочной железы, распределение островков по размерным классам сходно [2]. Среди всех изученных видов наблюдалось сравнительно большое количество островков малого размера, которое затем одинаково снижалось по мере увеличения размера в последующих классах, и вновь значительно возрастало у человека, обезьян, кроликов, беременных и тучных мышей при достижении крупных размеров. По мнению авторов, то, что представители крупных особей, таких как человек, имеют ранжир островков, подобный мелким особям (мыши), свидетельствует, что имеются регуляторные механизмы, обуславливающие определенный предел размера, необходимый для выполнения функций. Неспособность генерировать более ги-

гантские островки может компенсироваться увеличением их количества или изменением структурной организации, что проявляется у человека и обезьян в связи с увеличивающейся функциональной потребностью в гормонах по сравнению с низшими млекопитающими [7, 37]. X. Wang с соавт. [32] установили, что процентное содержание больших островков по отношению к общему их количеству в хвостовой части поджелудочной железы человека заметно выше, чем в головке и теле, и составляет в хвосте  $41,9 \pm 13\%$ ; в головке –  $34,0 \pm 2,2\%$ ; в теле  $32,4 \pm 1,3\%$ . Эти островки занимают в хвостовой части органа  $91,0 \pm 0,8\%$  всей площади эндокринной ткани, в головке –  $85,2 \pm 1,4\%$ , в теле –  $84,1 \pm 1,8\%$ , выполняя основную функциональную нагрузку. При сахарном диабете типа 2 (СД 2 типа) количество больших островков в хвосте железы падает до  $32,2 \pm 2,4\%$ , и всей площади – до  $86,8 \pm 1,6\%$ , а в головке – до  $26,5 \pm 2,4\%$  и  $79,2 \pm 2,2\%$ , соответственно. Факт потери эндокринных клеток при СД 2 типа в большей степени в головке интересен тем, что при раке поджелудочной железы в большинстве случаев вовлекается область головки, а СД 2 типа является самым значимым фактором риска для развития рака поджелудочной железы.

Современные методы исследования с использованием лазерной сканирующей конфокальной микроскопии, лазерной сканирующей цитометрии и иммунофлюоресценции позволили воссоздать 3Д структуру эндокринных островков и изучить множественные срезы не только одного островка, но и сравнить островки разных регионов поджелудочной железы. Было установлено, что островки человека отличаются от других видов по нескольким параметрам: процентным соотношением эндокринных клеток как в одном, так и в разных регионах железы; топографическим распределением клеток в островке; взаимоотношением между собой и кровеносными сосудами.

Согласно классическому представлению, островки содержат 5 основных типов эндокринных клеток: В-клетки, секретирующие инсулин и амилин; А-клетки, секретирующие глюкагон; РР-клетки, секретирующие панкреатический полипептид и аденомедуллин; Д-клетки, продуцирующие соматостатин; Д1-клетки (иногда рассматриваются как разновидность РР-клеток), вырабатывающие вазоактивный интестинальный полипептид [7, 39]. Недавно были описаны грелин-продуцирующие клетки и названы ε-клетки (эпсилон-клетки) [15, 16]. Они присутствуют в островках поджелудочной железы мышей и человека в течение эмбрионального развития и при рождении. Однако постнатально популяция этих клеток снижается [13]. В ходе эмбриогенеза поджелудочной железы человека выделены также G-клетки – гастринпродуцирующие. Кроме того, в островках обнаружено значительное количество других биологически активных

пептидов, включая нейропептиды – NPY, PYY, панкреастатин, галанин, хромостатин и др. Они секретируются малочисленными эндокринными клетками или косекретируются основными клетками островков вместе с их гормонами, а также в синапсах и терминалях нервных волокон [34].

Установлена вариабельность качественно состава островков, которая отмечается не только между видами млекопитающих, но и у одного вида. В большей части островков, расположенных в вентральной части головки, тела и хвоста поджелудочной железы крыс, содержатся преимущественно В-клетки (77%), на долю А-клеток приходится 18%, Д-клеток – 8% и РР-клеток – около 2%. У человека, в отличие от результатов предшествующих исследований [29, 30, 35], работы с применением лазерной сканирующей конфокальной микроскопии показали, что в зависимости от топографической области (вентральная и дорсальная части головки, тело, хвост) инсулин-содержащие клетки составляли в островках от 48 до 59% всей клеточной популяции, глюкагон-содержащие клетки – от 8 до 12% и незначительное количество РР-экспрессирующих клеток [37]. Таким образом, относительное количество В-клеток в островках человека намного меньше, чем у грызунов (соответственно, 55 против 77%). С другой стороны, в островках человека больше фракция А-клеток (35% против 18%). Эта особенность была также отмечена при флюороцитометрическом изучении островков взрослого человека, употребляемых для трансплантации [22, 23]. Кроме того, в поджелудочной железе человека описаны области, «богатые» и «бедные» РР клетками, которые в головке могут занимать от 55 до 90% объема всех эндокринных клеток [14, 18]. Однако в последних работах подчеркивается, что область преобладания РР-экспрессирующих клеток у человека узкая, и ограничивается только крючковидным отростком [32]. Количество В- и А-клеток здесь значительно ниже по сравнению с остальной железой, где в клеточном составе не выявлено региональных различий, и РР-экспрессирующих клеток, наоборот, относительно мало, но больше инсулин- и глюкагон-экспрессирующих клеток.

Выявлены различия и в структурной организации эндокринных клеток в островках разных лабораторных животных и человека. Известно, что в островках грызунов, изученных более широко (мыши, крысы, кролики, хомяки), В-клетки локализованы центрально, а остальные эндокринные клетки располагаются на периферии [4, 5, 9]. Такой тип островков получил название «плащевой», центральная зона островка – «гемоцеллюлярной», а периферическая – «гетероцеллюлярной». Ранее представлялось, что островки Лангерганса у человека построены аналогично. Однако гистологическое изучение поджелудоч-

ной железы, взятой при аутопсиях, показало, что островки человека отличаются по клеточной организации [12]. Методы с реконструкцией серийных срезов и лазерной сканирующей конфокальной микроскопией позволили изучить цитоархитектонику островков более детально, на большом количестве материала, и сравнить у разных видов [11, 21, 37]. Установлено, что эндокринные островки человека совершенно гетерогенны по составу. Они не имеют центрально-мантийной архитектуры, как у нормальных взрослых грызунов, когда В-клетки постоянно сосредоточены в центре островка, остальные эндокринные клетки – на периферии. В островках человека В-клетки смешаны с другими типами эндокринных клеток. Демонстрируется совместная локализация инсулин-продуцирующих В-клеток, глюкагон-продуцирующих А-клеток, и соматостатин-продуцирующих Д-клеток [11]. Интересно, что собаки, свиньи и приматы (помимо человека) имеют схожую структуру островка [7, 35, 37]. Некоторые исследователи убеждены, что хотя гистологическое строение островков человека гетерогенно, расположение эндокринных клеток не случайно, а образует в них функциональные единицы, подобно центрально-мантийным взаимоотношениям у грызунов [9, 10].

Особое значение в клеточной организации островков придаётся их кровоснабжению. Несмотря на то, что объем островков не превышает 2-3% от общего объема железы, они получают 5-10% всего объема притекающей крови [9]. Кровоснабжению островков посвящены многие исследования. Согласно одной из гипотез, специфическая организация эндокринных клеток определяется микроциркуляторными особенностями органа, от которых зависит эффективная информация эндокринных клеток. Предложены 3 модели кровотока через островки. В первой модели рассматривается ток крови от периферии к центру, что дает возможность первоначально воспринимать информацию об уровне глюкозы клеткам мантийной зоны, не содержащим В-клеток, и воздействовать на центральные В-клетки для секретирования необходимого уровня инсулина [15, 16]. Во второй модели используется ретроградная перфузия островков и направление кровотока изначально в центральную зону, а затем на периферию. Таким образом, В-клетки воспринимают изменения глюкозы первыми и секретируют инсулин, а периферические клетки могут модифицировать ответ противодействием. В этих исследованиях J.I. Stagner с соавт [33] подтвердили концепцию функционального разделения клеток островков, основанную на определении последовательности тока крови [35]. В третьей модели, основанной на работах Н. Nishino с соавт., и Y. M. Liu с соавт., с использованием флуоресцентных микросфер и меченых

эритроцитов, предлагается поступление тока крови сначала в периферическую зону, затем в центр и возвращение обратно в мантию, способствуя регуляторному взаимодействию между В-, А-, и Д-клетками [28]. L. R. Niman и др. в опытах на мышах *in vivo* наблюдали все три модели циркуляции крови в островках, но кровоток от центра к периферии был доминирующим, по крайней мере, в дорсальной части (тело и хвост) поджелудочной железы. Тем не менее, работа показала, что структура островков не определяется микроциркуляторными особенностями [31]. Исследования С. Kim также не подтвердили взаимосвязи между цитоархитектоникой и кровоснабжением островков [21].

Отмечается, что островки человека и других приматов лучше кровоснабжены, чем островки грызунов. В одной из последних структурных моделей островки человека представляются гетерогенной смесью эндокринных клеток, которые независимо от типа ориентированы вдоль кровеносных сосудов без определенной последовательности. У 86% глюкагон-иммунореактивных клеток и 77% инсулин-иммунореактивных клеток выявлены тесные связи с иммунокрашенными эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов, а у 71% В-клеток – с другими – эндокринными клетками. X. Wang с соавт. впервые установили соседей каждой эндокринной клетки в островке, подсчитав количество контактов в 6 комбинациях клеток (т.е. А-А, В-В, Д-Д, А-В, В-Д и А-Д) [32]. Показана относительная частота межклеточных контактов, схожая в разных регионах железы. Отмечено, что при СД 2 типа меньше контактов между В-клетками и больше между А-клетками. Эти исследования подтвердили уникальные паракринные взаимодействия в островках человека [7, 37]. В недавней работе D. Bosco и соавт. с помощью сложных аналитических методов удалось установить зависимость цитоархитектоники островков человека от их размеров. В островках небольших размеров обнаружился плащевой тип строения, как у грызунов. В крупных, обильно кровоснабженных островках, эндокринные клетки были рассредоточены по всей их площади вдоль кровеносных сосудов, с некоторым преобладанием в центре А-клеток [39]. Авторами предложена новая модель островков Лангерганса, в которой эндокринные клетки организованы в трехслойные пластины, содержащие средний слой В-клеток, который цитоплазматическими расширениями входит между двумя периферическими слоями А-клеток, контактирующих с сосудами. Кровеносные сосуды в островках человека имеют больше гладкомышечных клеток, снабженных симпатическими нервными окончаниями, в отличие от островков грызунов, в которых сосуды представляют эндотелиальные трубочки, лишенные глад-

комышечных клеток [7, 19, 21, 37]. Это позволяет симпатической нервной системе в островках человека через изменения местного кровотока участвовать в регуляции секреции некоторых гормонов, играть более значительную роль в функции эндокринных островков по сравнению с грызунами. Парасимпатическая иннервация этих видов также различается. Нервные терминалы обнаружены на поверхности В- и А-клеток. Подчеркивается, что секреция глюкагона А-клетками у человека более зависима от функции В-клеток, чем у грызунов [38]. Предполагается, что недостаточная секреция инсулина и амилина В-клетками может в результате привести к нерегулируемой гиперсекреции глюкагона и вызвать диабетические симптомы [38]. О связи уникальной структурной организации островков высших млекопитающих и их клеточного состава с функциональной деятельностью эндокринных клеток известно мало.

Таким образом, сравнительный анализ литературных сведений о морфологической организации островкового аппарата у разных представителей позвоночных свидетельствует как о межвидовой, так и о внутривидовой гетерогенности. Очевидно, выявленные особенности цитоархитектоники и клеточного состава островков человека предполагают более сложные и разнообразные взаимоотношения между эндокринными клетками поджелудочной железы и механизмы регуляции их деятельности по сравнению с другими видами.

### Выводы

1. Распределение эндокринных клеток в большинстве островков человека не имеет деления на центральную (В-клетки) и периферическую зону (А1-, Д-, Д1-, РР-клетки) как у грызунов, а гетерогенно по всему островку, что способствует более многочисленным гетеротипичным клеточным контактам и взаимодействию с кровеносными сосудами.
2. Относительное количество В-клеток в островках человека меньше, чем у грызунов и некоторых других млекопитающих, но больше фракция А-клеток, подчеркивая особую роль их взаимоотношений.
3. По сравнению с грызунами эндокринные островки человека лучше кровоснабжены и иннервированы как парасимпатическими, так и симпатическими нервами.
4. Количество островков Лангерганса и плотность эндокринных клеток у человека в области хвоста поджелудочной железы более чем в 2 раза выше по сравнению с телом и головкой, которая, кроме того, в крючковидном отростке отличается значительным преобладанием РР-экспрессирующих клеток, что подтверждает региональную гетерогенность органа.

## References

1. Balabolkin, M. I. Diabetologija / M. I. Balabolkin. – Moskva : Medicina, 2000. – 672 s. (Russian)
2. Kagan, I. I. Podzheludochnaja zheleza: mikrohirurgicheskaja i komp'juterno-tomograficheskaja anatomija / I. I. Kagan, L. M. Zheleznev. – Moskva : Medicina, 2004. – 152 s. (Russian)
3. Krovosnabzhenie hvostovoj chasti podzheludochnoj zhelezy [Blood supply of the tail of the pancreas] : tezisy dokladov VII kongressa Mezhdunarodnoj asociacii morfologov, Kazan', 16-18 sentjabrja 2004 g. / A. T. Emkuzhev [i dr.] // Morfologija. – 2004. – T. 126, № 4. – S. 146-147. (Russian)
4. Mozhejko, L. A. Morfofunkcional'naja ocenka jendokrinnogo aparata podzheludochnoj zhelezy potomstva krysa, rodivshegosja v uslovijah holestaza [Morphofunctional assessment of endocrine apparatus of pancreas in rat posterity born in cholestatic pregnancy] / L. A. Mozhejko, A. S. Beleninova // Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. – 2011. – T. 1 (33). – S. 46-48. (Russian)
5. Jaglov, V. V. Sravnitel'naja morfologija, gistofiziologija i jeksperimental'naja patologija jendokrinnoj chasti podzheludochnoj zhelezy pozvonocnyh : avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoj stepeni doktora medicinskih nauk / V. V. Jaglov ; 2-j Moskovskij gosudarstvennyj medicinskij institut im. N. I. Pirogova. – Moskva, 1978. – 23 s. (Russian)
6. A novel method for the assessment of cellular composition and beta cell viability in human islet preparations / H. Ichii [et al.] // Am. J. Transplant. – 2005. – Vol. 5. – P. 1635-1645.
7. Assessment of human pancreatic islet architecture and composition by laser scanning confocal microscopy / M. Brissova [et al.] // J. Histochem Cytochem. – 2005. – Vol. 53, № 9. – P. 1087-1097.
8. Bonner-Weir, S. Regulation of pancreatic beta-cell mass in vivo / S. Bonner-Weir // Recent Prog. Horm. Res. – 1994. – Vol. 49. – P. 91-104.
9. Bonner-Weir, S. The microvasculature of the pancreas, with emphasis on that of the islets of Langerhans / S. Bonner-Weir // The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease / ed.: V. L. W. Go [et al.]. – 2nd ed. – New York : Raven Press, 1993. – Chap. 39. – P. 759-768.
10. Bonner-Weir, S. Anatomy of islet of Langerhans / S. Bonner-Weir // The endocrine pancreas / ed.: E. Samols. – New York : Raven Press, 1991. – P. 15-27.
11. Brissova, M. Architecture of Pancreatic Islets / M. Brissova, A. S. Powers // Pancreatic Beta Cell in Health and Disease / ed.: S. Seino, G. I. Bell. – Springer, 2008. – P. 3-11.
12. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) in normal human pancreatic islet cells / M. Dubois [et al.] // Diabetologia. – 2000. – Vol. 43 (9). – P. 1165-1169.
13. Genetic determinants of pancreatic epsilon-cell development / R. S. Heller [et al.] // Dev. Biol. – 2005. – Vol. 286 (1). – P. 217-224.
14. Gersell, D. J. Regional distribution and concentration of pancreatic polypeptide in the human and canine pancreas / D. J. Gersell, R. L. Gingerich, M. H. Greider // Diabetes. – 1979. – Vol. 28 (1). – P. 11-15.
15. Ghrelin cells replace insulin-producing beta cells in two mouse models of pancreas development / C. L. Prado [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004. – Vol. 101 (9). – P. 2924-2929.
16. Ghrelin-producing epsilon cells in the developing and adult human pancreas / K. M. Andralojc [et al.] // Diabetologia. – 2009. – Vol. 52 (3). – P. 486-493.
17. Heterogeneity of the langerhans islets morphology in condition of hypo- and hyperglykemia / S. Donev [et al.] // Scripta Periodica. – 2001. – Vol. 4, № 1. – P. 3-10.
18. Identification of a lobe in the adult human pancreas rich in pancreatic polypeptide / F. Malaisse-Lagae [et al.] // Diabetologia. – 1979. – Vol. 17 (6). – P. 361-365.
19. Innervation patterns of autonomic axons in the human endocrine pancreas / R. Rodriguez-Diaz [et al.] // Cell Metab. – 2011. – Vol. 14 (1). – P. 45-54.
20. Islet amyloid, increased A-cells, reduced B-cells and exocrine fibrosis: quantitative changes in the pancreas in type 2 diabetes / A. Clark [et al.] // Diabetes Res. – Vol. 9 (4). – P. 151-159.
21. Islet architecture: A comparative study / A. Kim [et al.] // Islets. – 2009. – Vol. 1 (2). – P. 129-136.
22. Islet graft assessment in the Edmonton Protocol: implications for predicting long-term clinical outcome / C. N. Street [et al.] // Diabetes. – 2004. – Vol. 53 (12). – P. 3107-3114.
23. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen / A. M. Shapiro [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343 (4). – P. 230-238.
24. Levetan, C. S. Distinctions between the islets of mice and men: implications for new therapies for type 1 and 2 diabetes / C. S. Levetan // Endocr. pract. – 2013. – Vol. 19 (2). – P. 301-312.
25. Linear correlation between beta-cell mass and bodyweight throughout the lifespan in Lewis rats: role of beta-cell hyperplasia and hypertrophy / E. Montanya [et al.] // Diabetes. – 2000. – Vol. 49 (8). – P. 1341-1346.
26. Masharani, U. Pancreatic hormones and diabetes mellitus / U. Masharani, J. H. Karam, M. S. German // Basic and clinical endocrinology / F. S. Greenspan, D. G. Gardner. – New York : Lange Medical Books / Mc Graw-Hill, 2004. – P. 658-746.
27. Pancreatic islet plasticity: interspecies comparison of islet architecture and composition / D. J. Steiner [et al.] // Islets. – 2010. – Vol. 2 (3). – P. 135-145.
28. Pancreatic microcirculation in rats (particularly the islet of Langerhans) / Nishino H. [et al.] // Microcirculation Annual / ed. M. Tsuchiya. – Amsterdam : Excerpta Medica, 1985. – P. 325-337.
29. Quantitation of endocrine cell content in the pancreas of nondiabetic and diabetic humans / Y. Stefan [et al.] // Diabetes. – 1982. – Vol. 31. P. 694-700.
30. Rahier, J. Cellular composition of the human diabetic pancreas / J. Rahier, R. M. Goebbels, J. C. Henquin // Diabetologia. – 1983. – Vol. 24 (5). – P. 366-371.
31. Real-time, multidimensional in vivo imaging used to investigate blood flow in mouse pancreatic islets / L. R. Nyman [et al.] // J. Clin. Invest. – 2008. – Vol. 118 (11). – P. 3790-3797.
32. Regional differences in islet distribution in the human pancreas-preferential beta-cell loss in the head region in patients with type 2 diabetes / X. Wang [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8 (6). – P. e67454.
33. Stagner, J. I. The anterograde and retrograde infusion of glucagon antibodies suggests that A cells are vascularly perfused before D cells within the rat islet / J. I. Stagner, E. Samols, V. Marks // Diabetologia. – 1989. – Vol. 32 (3). – P. 203-206.
34. The islet-acinar axis of the pancreas: more than just insulin / S. G. Barreto [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2010. – Vol. 299 (1). – P. 10-22.
35. The microanatomy of canine islets of Langerhans: implications for intra-islet regulation / P. Redecker [et al.] // Anat. Embryol. – 1992. – Vol. 185 (2). – P. 131-141.
36. The order of islet microvascular cellular perfusion is B→A→D in the perfused rat pancreas / E. Samols [et al.] // J. Clin. Invest. – 1988. – Vol. 82 (1). – P. 350-353.
37. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function / O. Cabrera [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2006. – Vol. 103 (7). – P. 2334-2339.
38. Unger, R. H. Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover / R. H. Unger, A. D. Cherrington // J. Clin. Invest. – 2012. – Vol. 122 (1). – P. 4-12.
39. Unique arrangement of alpha- and beta-cells in human islets of Langerhans / D. Bosco [et al.] // Diabetes. – 2010. – Vol. 59 (5). – P. 1202-1210.

Поступила: 05.05.2017

Принята к печати: 15.05.2017