

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი,  
მედიცინის ფაკულტეტი

ივ. ჯავახიშვილის სახ. თსუ ალ. ნათიშვილის სახ. მორფოლოგიის ინსტიტუტი.  
კლინიკური და ექსპერიმენტული პათოლოგიის დეპარტამენტი

ხელნაწერის უფლებით

ირაკლი ლაცაბიძე

ალოქსანური დიაბეტის დროს პრეპარატი პლაფერონის და სინთეზური რადიონერტული ანდროგენ მეთილტრიენოლონის ზემოქმედების პირობებში პანკრეასში მიმდინარე კომპენსაციურ-ადაპტაციური პროცესები

დისერტაცია

წარმოდგენილი მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

*სამეცნიერო ხელმძღვანელი:*

მედ. მეც. დოქტორი აკად. ნინო ჯავახიშვილი

მედ. მეც. დოქტორი პროფ. თეიმურაზ ჯორბენაძე

*კონსულტანტები:*

მედ. მეც. დოქტორი. თ. ღვამინავა

მედ. დოქტორი. ნ. დიდებულიძე

თბილისი 2015



უნივერსიტეტის  
გამომცემლობა

## სარჩევი

შესავალი.....	4
პრაქტიკული ფასეულობა .....	11
ლიტერატურის მიმოხილვა .....	12
მასალა და მეთოდები.....	25
ალოქსანი .....	26
პლაფერონი LB .....	26
ჰისტოლოგიური კვლევა.....	26
ელექტრონულ-მიკროსკოპული კვლევა.....	27
იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა.....	28
ელექტრონულ-რადიოავტოგრაფული და რადიოიმუნური კვლევა.....	28
სტატისტიკური ანალიზი.....	29
გამოკვლევის შედეგები .....	30
ვირთაგვების პანკრეასის მორფო-ფუნქციური თავისებურებანი ალოქსანური დიაბეტის დროს .....	30
დანართი 1 .....	40
მორფოლოგიური ცვლილებები ვირთაგვების პანკრეასში ალოქსანური დიაბეტის დროს და პლაფერონის ზემოქმედების შემდეგ .....	56
დანართი 2 .....	60
ალოქსან-პლაფერონის ჯგუფის ვირთაგვების პანკრეასში კუნძულ გარეთ არსებული იზოლირებული β-უჯრედები და მათი ფუნქციური მდგომარეობის შეფასება ელექტრონულ-მორფომეტრული მეთოდით .....	74
დანართი 3 .....	76
ჰორმონალურ-მეტაბოლური ცვლილებები მამრ ვირთაგვებში ალოქსანური დიაბეტის დროს და სინთეზური რადიონერტული ანდროგენ მეთილტრიენოლონის ზემოქმედების შემდეგ .....	78
დანართი 4 .....	79
გამოკვლევის შედეგების ანალიზი.....	81

დასკვნა.....	100
SUMMURY .....	104
გამოქვეყნებული შრომების სია .....	107
ლიტერატურა .....	108

## შესავალი

სადღეისოდ, ჯანდაცვის აქტუალურ საკითხს წარმოადგენს შაქრიანი დიაბეტი, რომელიც არა მარტო სამედიცინო პრობლემაა, არამედ აქვს დიდი სოციალურ-ეკონომიკური მნიშვნელობა, გავრცელების სიხშირის, ინვალიდობის და სიცოცხლის ხანგრძლიობის თვალთახედვით, არა მარტო საქართველოში, არამედ მსოფლიოში.

მრავალრიცხოვანი კვლევები (1-4) ეძღვნება ამ ავადმყოფობის ეპიდემიოლოგიას, კლინიკას, მორფოლოგიას და სიკვდილის მიზეზებს. ბოლო წლების მიღწევებმა შაქრიანი დიაბეტის დაავადებულთა დიაგნოსტიკაში, ფართო დისპანსერიზაციამ, ახალი პრეპარატების შექმნამ და გამოყენებამ (პროლონგირებული ინსულინი და სხვა შაქარდამწვევი საშუალებები), ძირეულად შეცვალა ამ ავადმყოფობის კლინიკური მიმდინარეობა და გაზარდა სიცოცხლის ხანგრძლიობა, თუმცა სამწუხაროდ მაინც არ შეიმჩნევა ამ ავადმყოფობის კვების ტენდენცია. სხვადასხვა ქვეყნებში ჩატარებული კვლევების საფუძველზე დადგენილია, რომ მსოფლიოში მოსახლეობის 2% დაავადებულია შაქრიანი დიაბეტით და ყოველ ერთ გამოვლენილ შემთხვევაზე მოდის ამ ავადმყოფობის ერთი გამოუვლენელი ფორმა. ე.ი. გააჩნიათ ფარულად მიმდინარე შაქრიანი დიაბეტი. მოსახლეობის 3% კი აქვს გენეტიკურად განპირობებული შაქრიანი დიაბეტი. ცნობილია, რომ მთელი ენდოკრინული დაავადებების სტრუქტურაში 50% მოდის შაქრიან დიაბეტზე (5).

თანამედროვე პათომორფოლოგიის ერთ-ერთ მნიშველვან საკითხს წარმოადგენს ქსოვილთაშორისი ურთიერთობა. კერძოდ, პარენქიმა-მიკროცირკულაციური სისტემა-შემავრთებელი ქსოვილი - ეს ის კვანძია, რომლის ერთიანი გათვალისწინების გარეშე შეუძლებელია ვიქონიოთ სრული წარმოდგენა ორგანიზმში მიმდინარე პათოლოგიურ და ადაპტაციურ პროცესებსზე.

ექსპერიმენტული, კლინიკური, მორფოლოგიური გამოკვლევების საფუძველზე დადგენილია შაქრიანი დიაბეტის განვითარების პათოგენეტიკური კონცეფცია და გამოყოფილია ამ ავადმყოფობის რამოდენიმე ქვეტიპი, მაგრამ აშკარაა, რომ ძირითადი მიზეზი, რომელიც განაპირობებს დაავადების მანიფესტაციის ვადას,

დაავადების სიმძიმეს პანკრეასის კუნძულების  $\beta$ -უჯრედების დაზიანების ხარისხია. სწორედ ეს განსაზღვრავს ამ უჯრედების მორფოლოგიური მდგომარეობის შესწავლის ინტერესს.

შაქრიანი დიაბეტი მეტაბოლური და იმუნური პროცესების მოშლის გენერალიზებული ავადმყოფობაა. ბოლო წლებში მეცნიერების ინტერესს იწვევს შაქრიანი დიაბეტის ზეგავლენა შემაერთებელი ქსოვილის მეტაბოლიზმზე, რომელიც გარდა რიგი სხვა მნიშვნელოვანი ფუნქციებისა გარკვეულ როლს თამაშობს სისხლძარღვის კედლის დაზიანების პათოგენეზში. ცნობილია, რომ პანკრეასის კუნძულების მიკროვასკულარიზაციის განვითარება განპირობებულია ურთიერთობებით კუნძულების  $\beta$ -უჯრედებსა და ენდოთელურ უჯრედებს შორის. სწორედ ამ უჯრედების ურთიერთკავშირით ხდება პანკრეასის კუნძულების მიერ სეკრეტორული ფუნქციის უზრუნველყოფა. ბოლო წლების მონაცემები პანკრეასის კუნძულების მიკროცირკულაციურ წრეში მიმდინარე ცვლილებებზე საკმაოდ ქაოტური და წინააღმდეგობრივია და ასევე წარმოადგენს კვლევის მნიშვნელოვან საგანს.

$\beta$ -უჯრედები უშუალო კონტაქტში იმყოფებიან პანკრეასის  $\alpha$  და  $\delta$  უჯრედებთან, რომლებიც თავის მხრივ აპროდუცირებენ გლუკაგონს და სომატოსტატინს. შაქრიანი დიაბეტის სხვადასხვა სიმძიმის დროს ამ სამივე სახის უჯრედების ურთიერთდამიკიდებულება საკმაოდ რთულია და ითხოვს შემდგომ შესწავლას.

შაქრიანი დიაბეტის დროს  $\beta$ -უჯრედების პროლიფერაცია მნიშვნელოვნად ჩამორჩება მათ აღწარმოებას. ზემოთქმულიდან გამომდინარე მნიშვნელოვან თეორიულ და პრაქტიკულ ინტერესს წარმოადგენს რეგენერაციული, აღდგენითი პროცესების შესწავლა პანკრეასში ამ პათოლოგიის პირობებში. პრობლემის ირგვლივ არსებული ინფორმაციის რეტროსპექტრული ანალიზი (6-9) გვიჩვენებს, რომ სადღეისოდ გამოიკვეთა რამოდენიმე აქტუალური საკითხი. კერძოდ, კომპენსაციურ-ადაპტაციური პროცესების შესწავლისას განსაკუთრებული ყურადღება ენიჭება კუნძულგარეთ და კუნძულებში არსებულ გარდამავალი ტიპის უჯრედებს სპეციალური ინსულინისათვის დამახასიათებელი გრანულებით და ღეროვან უჯრედებს. პასუხის გაცემას ითხოვს მთელი რიგი საკითხებისა: საიდან წარმოიშვა ეს ინსულინის გრანულების შემცველი უჯრედები, რა არის ამ უჯრედების წინამორბედები, როგორ ხდება ინსულინი ამ უჯრედებიდან

სისხლში, შეიძლება თუ არა, ჩაითვალოს ეს უჯრედები კომპენსატორულ გამოვლინებად ჰორმონის უკმარისობაზე და არის თუ არა ამ გარდამავალი ტიპის უჯრედების გააქტიურების შესაძლებლობა.

შაქრიანი დიაბეტის დროს განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა რეპროდუქციული ჰორმონების, კერძოდ ანდროგენების მონაწილეობას პანკრეასის კუნძულებში მიმდინარე ადაპტაციურ პროცესებში. ცვლილებები ანდროგენების მეტაბოლიზმში გავლენას ახდენენ ანაბოლიზმის პროცესებზე, რომლებიც თავის მხრივ რეგულირდება ინსულინით და შესაბამისად ამძიმებენ შაქრიანი დიაბეტის მიმდინარეობას. ლიტერატურული მონაცემებით (10) ანდროგენ რეცეპტორები მონაწილეობას ღებულობენ უჯრედებში მიმდინარე ისეთ რთულ პროცესებში, როგორცაა პროლიფერაცია, დიფერენციაცია, აპოპტოზი. ზემოთქმულიდან გამომდინარე გასაგები ხდება ინტერესი ანდროგენების როლისადმი  $\beta$ -უჯრედების ადაპტაციაში შაქრიანი დიაბეტის დროს.

შაქრიანი დიაბეტი ქრონიკულად მიმდინარე ავადმყოფობაა, შესაბამისად პაციენტებზე შეუძლებელია ყველა იმ გამოკვლევების ჩატარება, რომლებიც ზუსტად ასახავს იმ მორფოლოგიურ ცვლილებებს, რომლებიც ვითარდება პანკრეასში სხვადასხვა სიმძიმის შაქრიანი დიაბეტის დროს.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე კვლევის მიზანია ალოქსანური დიაბეტის ექსპერიმენტულ მოდელზე Wistar-ის ჯიშის ვირთაგებზე:

1. შეგვესწავლა უნატიფესი მორფოლოგიური ცვლილებები (უჯრედულ და სუბუჯრედულ დონეზე), რომელიც ვითარდება პანკრეასის კუნძულებში ექსპერიმენტული დიაბეტის სხვადასხვა სიმძიმის პათოლოგიური პროცესის დროს.

2. გამოგვევლინა ის მორფოლოგიური ცვლილებები, რომლებიც საშუალებას მოგვცემს განვსაზღვროთ დაზიანების ხარისხი და მოცულობა რათა შეგვექმნას სრული წარმოდგენა პათოლოგიური და ადაპტაციური პროცესის მიმდინარეობაზე ალოქსანური დიაბეტის დროს.

3. განვგვესაზღვრა პანკრეასში მიმდინარე რეგენერაციული პროცესები ალოქსანური დიაბეტის დროს, პლაფერონით (ამნიოტური პეპტიდი) და სინთეზური რადიონერტული ანდროგენ-მეთილტრიენოლონის ზემოქმედების შემდეგ.

მიღებულ მონაცემებზე დაყრდნობით შესაძლებელი იქნება გამოვავლინოთ ის მორფოლოგიური ცვლილებები, რომელიც ვითარდება პანკრეასის კუნძულებში და კუნძულ გარეთ ალოქსანური დიაბეტის დროს, პლაფერონით და სინთეზური რადიონერტული ანდროგენ-მეთილტრიენოლონის ზემოქმედების შემდეგ, რაც უდავოდ მნიშვნელოვანი იქნება მკურნალობის სათანადო და ოპტიმალური მეთოდების შემუშავებისას.

## კვლევის სიახლე

კვლევის კომპლექსური (ჰისტოლოგიური, იმუნოჰისტოქიმიური, ბიოქიმიური, ელექტრონული, ელექტრონო-რადიოავტოგრაფიული, ელექტრონო-მორფომეტრიული და სტატისტიკური) მეთოდების გამოყენებით შესწავლილია პანკრეასის კუნძულები, მიკროცირკულაციური სისტემა, შემადგენელი ქსოვილი, ალოქსანური დიაბეტის სხვადასხვა სიმძიმის პათოლოგიური პროცესის დროს, პლაფერონით (ამნიოტური პეპტიდი) და სინთეზური რადიონერტული ანდროგენ-მეთილტრიენოლონის ზემოქმედების შემდეგ.

აღწერილია პანკრეასის  $\beta$ -უჯრედების მორფო-ფუნქციური სურათი ალოქსანური დიაბეტის განვითარების და ჩამოყალიბების პროცესში. დადგენილია რომ ეს ცვლილებები არის შაქრიანი დიაბეტის კლინიკური გამოვლინების ძირითადი მორფოლოგიური მაჩვენებელი და ასახავს ალოქსანური დიაბეტის როგორც სიმძიმეს, ისე სტადიას. ეს მორფოლოგიური მაჩვენებელი დამოკიდებულია გლუკოზის შემცველობაზე სისხლში.

გამოვლენილია ურთიერთდამოკიდებულება ერთის მხრივ ინსულინის წარმოქმნელ  $\beta$ -უჯრედებს და მეორეს მხრივ გლუკაგონის და სომატოსტატინის წარმოქმნელ  $\alpha$  და  $\delta$  უჯრედებს შორის. დადგენილია, რომ ალოქსანური დიაბეტის დროს, პანკრეასის ენდოკრინული ნაწილი კომპლექსურად პასუხობს ნახშირწყლების ცვლის მოშლაზე მთელი მისი კომპონენტების მეტ-ნაკლები მონაწილეობით.

დადგენილია, რომ ალოქსანური დიაბეტის დროს, პანკრეასის კუნძულების მიკროცირკულაციურ კალაპოტში განვითარებულ ალტერაციულ ცვლილებებს (ენდოთელის დისტროფია, დესკვამაცია, ნეკროზი), მოსდევს ანთებითი და იმუნური უჯრედების მიგრაცია ტრანსენდოთელურ პერიკაპილარულ სივრცეში და ქსოვილებში,  $\beta$  უჯრედების შემდგომი დაზიანებით. მიღებულ მონაცემებზე დაყრდნობით შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ  $\beta$ -უჯრედების დაზიანებაში ერთ-ერთი მთავარი როლი მიეკუთვნება ცვლილებებს მიკროცირკულაციურ კალაპოტში. პლაფერონის ზემოქმედება აძლიერებს ენდოთელის პროლიფერაციას და ხელს უწყობს ანგიოგენეზის პროცესის აქტივაციას.



მორფოლოგიური გამოკვლევები მოწმობენ რომ ქსოვილოვან დონეზე მოქმედებს მექანიზმიები, რომლებიც ავტომატურად უზრუნველყოფენ პარენქიმისა და სტრომის ურთიერთრეგულაციას. პათოლოგიური პროცესის სიმძიმის პროპორციულად მატულობს მწიფე ფიბრობლასტების რაოდენობა, კუნძულებში ჩნდება უხეში ფიბროზული ჩანართები, ირღვევა პანკრეასის კუნძულების სტრუქტურა. პლაფერონით ზემოქმედების შემდეგ აღინიშნება შემაერთებელი ქსოვილის რეზორბციის პროცესების გაძლიერება (ასეთ უბნებში ჭარბადაა მაკროფაგები). სავარაუდოა, რომ პლაფერონით ზემოქმედების შემდეგ აქტიურდება მაკროფაგები, რომლებიც ხელს უწყობენ კოლაგენური ბოჭკოების ლიზისს.

ალოქსანური დიაბეტის დროს გამოვლენილია კუნძულ გარეთ არსებული გარდამავალი ტიპის უჯრედები  $\beta$ -უჯრედების ნიშან თვისებებით. დადგენილია, გარდამავალი ტიპის უჯრედები შედარებით მეტია საშუალო სიმძიმის ალოქსანური დიაბეტის დროს და მცირეა მძიმედ მიმდინარე პათოლოგიური პროცესის შემთხვევაში, რაც დადასტურებაა იმისა, რომ ეს გარდამავალი ტიპის უჯრედები არის კომპენსატორული პროცესის გამოვლინება.

კვლევებით დადგენილია, რომ ალოქსანური დიაბეტით დაავადებულ ვირთაგების პანკრეასში პლაფერონით სტიმულაციის შემდეგ გამოვლენილია ღეროვანი და გარდამავალი ტიპის უჯრედები, ზოგ უჯრედებში აღინიშნება CD34, ხოლო ზოგში CK19 მკვეთრი ექსპრესია. ამ უჯრედებს გააჩნიათ მაღალი სეკრეტორული აქტივობა და მათში ნაკლებად ვლინდება დესტრუქციული ცვლილებები. ეს უჯრედები ატარებენ, როგორც აცინარული, სადინრების ეპითელური, პანკრეასის კუნძულშიდა ენდოკრინული და მეზენქიმური, ასევე  $\beta$ -უჯრედების ნიშან თვისებებს. მიღებული შედეგების საფუძველზე შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ გარდამავალი ტიპის უჯრედებს და ღეროვან უჯრედებს აქვთ პოტენცია ნეოგენეზის, დიფერენციაციის და ტრანსდიფერენციაციის გზით დიფერენცირდნენ პანკრეასის  $\beta$ -უჯრედებში. ამგვარად, როგორც ჩანს პანკრეასს სტიმულაციის შემდეგ აქვს უნარი დასაბამი მისცეს მულტიპოტენტურ პროგენიტორებს და ღეროვან უჯრედებს.

კვლევის შედეგად მამრ ვირთაგებში ალოქსანური დიაბეტის დროს აღინიშნება მეტაბოლური და ჰორმონალური თვითრეგულაციის მოშლა, რომელიც ვლინდება, როგორც მეტაბოლური სტრესი. ხდება ადაპტაციური

ჰორმონების მნიშვნელოვანი ზრდა, არომატიზაციის პროცესების აქტივაცია, ტესტოსტერონის რაოდენობის შემცირება, ესტრადიოლის რაოდენობის მატება, დნმ-ისა და რნმ-ის სინთეზის შემცირება. სინთეზურ რადიონერტული ანდროგენ-მეთილტრიენოლონის შეყვანის შემდეგ სისხლში გლუკოზის კონცენტრაცია შემცირებულია, ადაპტაციური ჰორმონების კონცენტრაცია მიახლოებულია ნორმასთან, კლებულობს არომატიზაციის პროცესების აქტივაცია. აღინიშნება დნმ-ისა და რნმ-ის სინთეზის ზრდა, β-უჯრედების პროლიფერაციის მატება. ტესტოსტერონის მიახლოება ნორმასთან, ხელს უწყობს ანდროგენული რეცეპტორების აქტივაციას და ორგანოს მდგომარეობის გაუმჯობესებას.

მიღებული მონაცემები საშუალებას გვაძლევს ვიქონიოთ სრული წარმოდგენა იმ პათოლოგიურ და ადაპტაციურ პროცესებზე, რომლებიც ვითარდება პანკრეასის კუნძულებში, მის პარენქიმასა და სტრომაში ალოქსანური დიაბეტის სხვადასხვა სიმძიმის პათოლოგიური პროცესის დროს, პრეპარატ პლაფერონით და სინთეზურ რადიონერტული ანდროგენ-მეთილტრიენოლონის ზემოქმედების შემდეგ.

## პრაქტიკული ფასეულობა

მიღებული შედეგები საშუალებას გვაძლევს ვიმსჯელოთ იმ ცვლილებებზე, რომლებიც ვითარდება პანკრეასში ექსპერიმენტული დიაბეტის პირობებში, პლაფერონით და სინთეზური რადიონერტული ანდროგენ-მეთილტრიენოლონის ზემოქმედების შემდეგ. მიღებული მონაცემები საშუალებას გვაძლევს ვივარაუდოთ ანალოგიური ცვლილებების განვითარებაზე პაციენტების პანკრეასში შაქრიანი დიაბეტის დროს, როგორც ამ დაავადების აუცილებელ კომპონენტზე.

აღნიშნულ მონაცემებზე დაყრდნობით შეიძლება გავაკეთოთ რეკომენდაცია შაქრიანი დიაბეტის სხვადასხვა სიმპომის პათოლოგიური პროცესის დროს პროფილაქტიკურ, თუ სამკურნალო ღონისძიებების მიზანშეწონილობაზე და შევიმუშაოთ მკურნალობის ადექვატური მეთოდები პანკრეასის ენდოკრინული ნაწილის პოტენციური შესაძლებლობის გათვალისწინებით.

## ლიტერატურის მიმოხილვა

ბ-უჯრედები ყველაზე მრავალრიცხოვანია პანკრეასის კუნძულების უჯრედებს შორის, განლაგებული არიან კუნძულის ცენტრში სისხლძარღვების გარშემო და სხვა ენდოკრინულ უჯრედებთან შედარებით სისხლმომარაგების თვალსაზრისით პრივილიგირებულ მდგომარეობაში იმყოფებიან. ბ-უჯრედების ფუნქციის დაქვეითება, ისევე როგორც მათი რაოდენობის შემცირება, იწვევს მათ მიერ გამომუშავებული ჰორმონის დეფიციტს და ერთ-ერთ ყველაზე გავრცელებულ მიმე დაავადებას შაქრიან დიაბეტს (11-14).

ჰისტოლოგიური, ელექტრონულ-მიკროსკოპული, მორფომეტრული კვლევების საფუძველზე ექსპერიმენტული ალოქსანური დიაბეტის დროს თავგებსა და ვირთაგებებში მთელი რიგი ავტორების (4, 15-20) მიერ ნაჩვენებია პანკრეასის კუნძულების ჰიპერტროფია, მათში ფიბროზული ქსოვილის კერების წარმოქმნით, ბ-უჯრედების რიცხვის და სიმკვრივის შემცირება. ბ-უჯრედების ულტრასტრუქტურის ღრმა დაზიანება, განსაკუთრებით მკვეთრად გამოხატული ცვლილები მათ ორგანოებსა და სეკრეტორულ გრანულებში. ზოგიერთი ბ-უჯრედების დეგრანულაცია, ვაკუოლიზაცია, ნეკროზი. პანკრეასის კუნძულების ჩვეულებრივი სტრუქტურის რღვევა.

ქრონიკული ექსპერიმენტული ალოქსანური დიაბეტის დროს ზოგი ავტორები (21, 22) აღნიშნავენ პანკრეასის კუნძულების შემცირებას როგორც ზომებში ისე რაოდენობრივად, წილაკთაშორის და აცინუსებს შორის ფიბროზს, სუსტად გამოხატულ ლიმფოციტარულ ინფილტრაციას. ატროფირებულ კუნძულებში უჯრედების მეტი ნაწილი შეიცავს გრანულების მცირე რაოდენობას. იმუნოჰისტოქიმიური კვლევით ატროფირებულ კუნძულებში უჯრედები არ იძლევიან რეაქციას ანტიინსულინის და ანტისომატოსტატინის ანტისხეულებზე. ზოგიერთი ნეკროზული კუნძული განიცდის კალციფიკაციას.

მიუხედავად იმისა, რომ შაქრიანი დიაბეტის განვითარებაში აშკარაა ინსულინმაპროდუცირებელი ბ-უჯრედების როლი, რიგი მკვლევარების (23-26) აზრით ყურადღება უნდა მიექცეს აგრეთვე  $\alpha$  და  $\delta$  უჯრედებსაც, რომლებიც

შესაბამისად გამოჰყოფენ ჰორმონებს გლუკაგონს და სომატოსტატინს. როგორც ჩანს ამ უჯრედების რეაქცია შაქრიანი დიაბეტის დროს არაერთგვაროვანია, დამოკიდებულია ავადმყოფობის სტადიაზე, პათოლოგიური პროცესის სიმძიმეზე და ინსულინის უკმარისობის ხარისხზე (27, 28).

კვლევის ჰისტოლოგიური, იმუნოჰისტოქიმიური და მორფომეტრიული მეთოდების გამოყენებამ ექსპერიმენტული ალოქსანური დიაბეტის დროს ვირთაგვებში, შესაძლებელი გახადა ავტორებს (23, 25, 28, 29) გამოეკლინათ პანკრეასის კუნძულებში  $\beta$ ,  $\alpha$  და  $\delta$  უჯრედებს შორის არსებული ურთიერთდამოკიდებულების ასპექტები.

ავტორების (24, 30) მიერ ჩატარებული იმუნოჰისტოქიმიური და მორფომეტრიული კვლევის საფუძველზე თაგვებში, რომლებსაც ჰქონდათ ალოქსანური დიაბეტი დადგინდა პანკრეასის კუნძულებში  $\beta$ -უჯრედების ოდენობითი სიმკვრივის შემცირება, მაშინ როდესაც  $\alpha$  და  $\delta$  უჯრედების ოდენობითი სიმკვრივე მომატებული იყო.

Goke-ს (27) გამოკვლევებით მსუბუქად მიმდინარე ექსპერიმენტული დიაბეტის დროს  $\alpha$  და  $\delta$  უჯრედებში რაიმე ცვლილებები არ აღინიშნება, მაშინ როდესაც დიაბეტის მძიმე ფორმის შემთხვევებში  $\beta$ -უჯრედები განიცდიან ვაკუოლიზაციას, დეგრანულაციას, ხოლო  $\alpha$  და  $\delta$  უჯრედების ადგილმდებარეობა შეცვლილია პერიფერიიდან ცენტრისაკენ.

Leiter et al. (26) ულტრასტრუქტურული და იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის საფუძველზე, ალოქსანური დიაბეტის დროს თაგვებში ექსპერიმენტის ადრეულ ვადებზე მიუთითებენ  $\beta$ -უჯრედების ჰიპერსეკრაციაზე. მათი მონაცემებით  $\alpha$  და  $\delta$  უჯრედები გადანაცვლებულია კუნძულის პერიფერიიდან ცენტრისაკენ. გრძელი  $\delta$  უჯრედები პენეტრირებულია კუნძულის სიღრმეში. მნიშვნელოვნად გაზრდილია შეხების ზედაპირი  $\alpha$  და  $\delta$  უჯრედებს შორის. ავტორების (31) მიერ ექსპერიმენტში რადიოიმუნური და იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის მეთოდების გამოყენებით დადგენილია სომატოსტატინის და გლუკაგონის რაოდენობის მომატება სისხლში, ხოლო ინსულინის კონცენტრაციის შემცირება. გაზრდილია  $\alpha$  და  $\delta$  უჯრედების რაოდენობაც და ზომები, ხოლო  $\beta$ -უჯრედების შემცირებულია.

თანამედროვე მორფოლოგიის ერთ-ერთ ცენტრალურ საკითხს წამოადგენს ქსოვილთაშორისი ურთიერთობა, კერძოდ პარენქიმა-მიკროცირკულაციური სისტემა-შემავრთებელი ქსოვილი.

პანკრეასი არის მაღალი დონის ვასკულირიზაციის მქონე ორგანო, რომელსაც აქვს შესაძლებლობა აწარმოოს ინსულინის სეკრეტი და არეგულიროს გლუკოზის დონე სისხლში (32, 33). გამოკვლევების საფუძველზე დადგენილია, რომ შაქრიანი დიაბეტის დროს სხვადასხვა ორგანოების წვრილ სისხლძარღვებში, კერძოდ მიკროცირკულაციურ სისტემაში აღინიშნება სისხლძარღვის კედლის ჰიალინოზი, პლაზმური გაუქვანება, კედლის გასქელება, ინტიმის გაფაშრება და ადგილ-ადგილ ენდოთელის პროლიფერაცია. მორფოლოგიური ცვლილებების კომპლექსი ვითარდება მიკროცირკულაციური სისტემის, როგორც სისხლძარღვებში, ასევე პერივასკულარულ ზონაში.

ავტორების (34-37) აზრით პანკრეასის კუნძულები ეს ის მოდელია, რომელზედაც კარგად შეისწავლება მიკროვასკულარული კალაპოტი ბ-უჯრედებთან ერთად. რიგი მკვლევარების (38, 39) მიერ აღწერილია პანკრეასის კუნძულების კაპილარების მორფოლოგია და მათი როლი კუნძულების ფიზიოლოგიური ფუნქციის განვითარებაში. ნაწილობრივ შესწავლილია პანკრეასის კუნძულების მიკროცირკულაციის როლი 1 ტიპის დიაბეტის დროს. გამოვლენილია პანკრეასის კუნძულებში სეკრეტირებული WEGF-A-ს (ვასკულარულ-ენდოთელური ზრდის ფაქტორის) მოქმედება ენდოთელის გამტარობაზე, განხილულია მიკროვასკულარული ქსელის განვითარება და ფუნქცია ჯანმრთელ და დაავადებულ ქსოვილებში. რიგი ავტორების (33, 40) მონაცემებით ინსულინდეფიციტურ თაგვების პანკრეასის კუნძულებში მეტი კაპილარებია, ვიდრე ჯანმრთელი თაგვების პანკრეასის კუნძულებში, შესაბამისად, კუნძულებიც უფრო დიდია.

განსხვავებული ექსპერიმენტების საფუძველზე წარმოიქმნა აზრი (38, 40), რომ ენდოთელური უჯრედები განაპირობებენ კუნძულების განვითარებას.

ბოლო წლების მონაცემები პანკრეასის კუნძულების მიკროცირკულაციურ სისტემაში მიმდინარე ცვლილებების პათო და მორფოგენეზზე შაქრიანი დიაბეტის დროს საკმაოდ წინააღმდეგობრივია. პათოლოგიებისათვის და კლინიციისტებისათვის საკმაოდ მნიშვნელოვანია ამ ცვლილებების მორფოგენეზის კომპლექსური ანალიზი. ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ნათელია თუ რა მნიშვნელობა აქვს იმ ცვლილებების შესწავლას, რომლებიც ვითარდება

პანკრეასის კუნძულების მიკროცირკულაციურ სისტემაში შაქრიანი დიაბეტის დროს.

Ptak-ის (41) მიერ სინათლის და ელექტრონული მიკროსკოპით შესწავლილია თაგვების პანკრეასის კუნძულები ექსპერიმენტული ალოქსანური დიაბეტის დროს. მათი მონაცემებით ექსპერიმენტის საწყის ვადებზე აღინიშნება ძლიერი მონონუკლეარული ინფილტრაცია, როგორც პანკრეასის კუნძულებში, ასევე კუნძულების ახლოს. Espinoza et.al. (42) სტრესით გამოწვეული შაქრიანი დიაბეტის საწყის ვადებზე ვირთაგვების პანკრეასის კუნძულებში მიუთითებენ მაკროფაგების ძლიერ ინფილტრაციაზე. იმუნოციტები, რომლებიც ავტორების მიერ იდენტიფიცირებული იყო, როგორც მაკროფაგები იმყოფებოდა ფაგოციტოზის სტადიაში და ინელებდა დაშლილ  $\beta$ -უჯრედებს.

Vetere et al. (43) აზრით შაქრიანი დიაბეტის პროგრესირებასთან ერთად მაკროფაგების რაოდენობა მცირდება.

საკმაოდ საინტერესოა იმუნოკომპეტენტური უჯრედების როლი შაქრიანი დიაბეტის დროს. ცნობილია, რომ I ან იუვენილური ტიპის დიაბეტის შემთხვევაში თიმუსიდან მიღებული T-ლიმფოციტები ანგრევენ კუნძულების  $\beta$ -უჯრედებს.

NOD თაგვები (არა სიმსუქნით გამოწვეული დიაბეტი) ხშირად გამოიყენება მოდელებად დიაბეტის აუტოიმუნური, ანთებითი ფორმების შესასწავლად. Xu et al. (44) აღნიშნავენ, რომ I ტიპის დიაბეტის დროს ენდოთელური უჯრედების შრე, რომელიც ნორმალურ პირობებში წარმოადგენს ბარიერს ლეიკოციტებისათვის, დაზიანებულია და საშუალებას აძლევს T-ლიმფოციტებს შევიდნენ კუნძულებში და დააზიანონ  $\beta$ -უჯრედები.

ამგვარად არსებული ლიტერატურული მონაცემები მორფოლოგიურ ცვლილებებზე პანკრეასში ექსპერიმენტული დიაბეტის დროს არც ისე ცოტაა, თუმცა მიღებული შედეგები საკმაოდ განსხვავებულია, რაც როგორც ჩანს განპირობებულია ექსპერიმენტის სხვადასხვა ვადებით, რომელიც ტარდება განსხვავებულ ექსპერიმენტულ ცხოველებზე. ზემოთქმულიდან გამომდინარე აშკარაა თუ რა მნიშვნელობა აქვს ყველა ამ ცვლილებების შესწავლას და სისტემატიზაციას.

შაქრიანი დიაბეტის დროს დიდ თეორიულ და პრაქტიკულ ინტერესს წარმოადგენს კუნძულოვან ქსოვილში მიმდინარე კომპენსატორული და

რეგენერაციული პროცესების შესწავლა, რამდენადაც ამ პროცესების ინტენსიობა განაპირობებს ინსულარული უკმარისობის სიმძიმეს. სტრუქტურულ დონეზე ინსულარული უკმარისობის კომპენსაცია ხორციელდება ძირითადად 2 გზით: ჰორმონოპროდუქციის გაძლიერებით დარჩენილი უჯრედების ფუნქციური აქტივობის გაზრდის ხარჯზე, ან ინსულარული უჯრედების რაოდენობის მომატებით (45-48).

β-უჯრედების შენაცვლების თერაპიის გამოყენების საჭიროებამ, რაც წარმოადგენს β-უჯრედების ტრანსპლანტაციის (49) ალტერნატივას, გამოიწვია კვლევითი სამუშაოების ჩატარების აუცილებლობა β-უჯრედების გენერაციის საკითხებზე პანკრეასის (50-54) და არა პანკრეასის წარმოშობის განსხვავებული უჯრედებიდან (54-57).

კვლევებისა და ახალი ჰიპოთეზების საფუძველზე აღწერილია β-უჯრედების აღდგენის განსხვავებული გზები: არსებული β-უჯრედების რეპლიკაციით (50, 52, 58) და პროლიფერაციით (59-67), პანკრეასის სადინრების ეპითელის ნეოგენეზით და დიფერენციაციით (68-79) პანკრეასის დიფერენცირებული უჯრედების (აცინარული, პანკრეასის სადინრების ეპითელური) ტრანსდიფერენციაციით (80-85), პანკრეასის ზოგიერთი კუნძულშიდა არსებული უჯრედების ნეოგენეზით და ტრანსდიფერენციაციით (86-89), პანკრეასის გარეთ არსებული უჯრედების და ღეროვანი უჯრედების დიფერენციაციით ე.წ. ტრანსდიფერენციაციით (6, 55-57, 70, 90-99).

Liu et al. (94) აზრით ექსპერიმენტულ თაგვებში β-უჯრედების გენერაცია წინამორბედი უჯრედებიდან დამოკიდებულია კუნძულების დაზიანების ხარისხზე და ცხოველების ასაკზე. Tschén et al. (100) მონაცემებით ასაკოვან თაგვებში β-უჯრედების გენერაციის უნარი შემცირებულია. De Tata et al. (101) ასევე თვლიან, რომ ეს პროცესი შენელებულად მიმდინარეობს ასაკოვან თაგვებში.

Waguri M. et.al. (102) შეისწავლეს რა უჯრედებში მიმდინარე რეგენერაციული პროცესები, დაადგინეს, რომ ალოქსანის პერფუზიით გამოწვეული სელექციური დაზიანების დროს პანკრეასის კუნძულების სეგმენტებში აღინიშნება β-უჯრედების დესტრუქცია, ხოლო არაპერფუზირებულ სეგმენტებში β-უჯრედები შენარჩუნებულია. ჰისტოლოგიური სურათის მიხედვით ალოქსანით პერფუზირებულ სეგმენტებში გამოვლენილია ახლად წარმოქმნილი კუნძულები, მაშინ როდესაც არაპერფუზირებულ სეგმენტებში აღინიშნება არსებული β-



უჯრედების პროლიფერაცია. ექსპერიმენტის ადრეულ ვადებზე კუნძულები, როგორც ზომით ისე რაოდენობრივად შემცირებულია, მაშინ როცა მოგვიანებით მატულობს კუნძულების მიმდინარე სივრცე, იზრდება ცალკეული  $\beta$ -უჯრედების ზომა, რომლებიც ახლო შესებაშია სადინრის ეპითელთან და როგორც ჩანს ამ უჯრედებიდან დიფერენცირდებიან. ავტორების აზრით ახალი  $\beta$ -უჯრედების დიფერენციაცია და პროლიფერაცია არის პანკრეასის კუნძულების რეგენერაციის გამოსატყულება.

რიგი მკვლევარების (60, 61, 65) აზრით პანკრეასის ენდოკრინულ ნაწილს გააჩნია პროლიფერაციის მაღალი უნარი. ჯერ კიდევ Д. Ф. Благовидов, Д. С. Саркисов (103) ერთეულ შემთხვევებში აღნიშნავენ ინსულარული ქსოვილის მკვეთრად გამოსატყულ ჰიპერპლაზიას და, რომ პანკრეასის რეზექციის შემდეგ დარჩენილი ქსოვილი ძირითადად წარმოდგენილია კუნძულოვანი უჯრედებით. პანკრეასის კუნძულოვანი ქსოვილის მნიშვნელოვან მომატებას პანკრეასის რეზექციის შემდეგ ცხოველებში ადასტურებენ შემდეგი ავტორები (104-106). მათი მონაცემებით კუნძულების ზრდა ხდება დარჩენილ კუნძულებში უჯრედების ჰიპერპლაზიის, პროლიფერაციის და რეპლიკაციის შედეგად ან ეგზოკრინული უჯრედების ენდოკრინულ უჯრედებად ფორმირების გამო.

ცნობილია, რომ პანკრეასის კუნძულების  $\beta$ -უჯრედებს ახასიათებს შეზღუდული მიტოზური აქტივობა. რიგი ავტორების (107, 108) აზრით დაბალი მიტოზური აქტივობა კრიტიკული ხდება ინსულინდამოკიდებულ დიაბეტიან თაგვებში, რომლებსაც მკვეთრად აქვთ გამოსატყული  $\beta$ -უჯრედების დესტრუქცია.

საინტერესო კვლევებია (97, 109) ჩატარებული ემბრიონული ღეროვანი უჯრედების ინსულინის შემცველ  $\beta$ -უჯრედებად დიფერენციაციის დასადგენად. ბოლო წლების დაკვირვებებმა (88, 98, 110) გვიჩვენებს, რომ ღეროვანი უჯრედების დიფერენციაცია ფუნქციურად აქტიურ  $\beta$ -უჯრედებამდე მიმდინარეობს საკმაოდ ნელა, ალტერნატივაა ორგანოს ღეროვანი უჯრედების იდენტიფიკაცია, ექსპანსია, დიფერენციაცია ან არსებული  $\beta$ -უჯრედების რეპლიკაცია Bonner-Weir et al. (83). წინამორბედები, რომლებიც გამოყოფილი იყო ემბრიონიდან წარმოდგენდნენ ნამდვილ ღეროვან უჯრედებს, მაშინ როდესაც წინამორბედები გამოყოფილი ზრდასრული პანკრეასიდან in-vivo წარმოდგენდნენ მოუწიფებულ, დედიფერენცირებულ უჯრედებს (93, 98, 111-113).

De Haro-Hernandes R. et al. (114) მონაცემებით გამა ტრანსგენურ თაგვებში კუნძულების  $\beta$ -უჯრედების რეგენერაცია ორი განსხვავებული გზით ხორციელდება: სადინრების ეპითელიური უჯრედებიდან ან არსებული  $\beta$ -უჯრედების ფუნქციური აქტივობის გაძლიერებით.

Gu D. et al. (63, 115, 116) თვლიან, რომ სტრეპტოზოტოცინიანი დიაბეტის დროს ტრანსგენურ თაგვებში ხდება პანკრეასის სადინრებთან ახლოს არსებული ერთეული უჯრედების რეგენერაცია და ნეოგენეზი. მათივე მონაცემებით ტრანზიტული უჯრედები შეიცავენ როგორც ეპოკრინულ, ასევე ენდოკრინულ გრანულებს, რომლებიც ხშირად ჩნდებიან სტრეპტოზოტოცინის მაღალი დოზის შეყვანის შემდეგ. ამგვარად, ავტორები თვლიან, რომ ახალი  $\beta$ -უჯრედები წარმოიქმნება კუნძულებში პანკრეასის სადინრების ეპითელიური უჯრედებიდან.

დღესდღეობით წარმოდგენილია  $\beta$ -უჯრედების ნეოგენეზის გზით მიღების შემდეგი მექანიზმები: პანკრეასის სადინრების ეპითელიური უჯრედების დაკვირვების შედეგად მიღებული უჯრედების დიფერენციაცია და შემდგომ ჰორმონის წარმოქმნა (58, 72-74) და სადინრებთან ახლოს მყოფი უჯრედების პროლიფერაცია. საკმაოდ ძნელი შესაფასებელია ამ ორი მექანიზმიდან რომელი თამაშობს უფრო მნიშვნელოვან როლს აღდგენით პროცესებში, თუმცა კი, ავტორების (58, 72) უმეტესობა ემხრობა პირველს. ამგვარად  $\beta$ -უჯრედების ნეოგენეზი პანკრეასის სადინრების ეპითელის დაკვირვებით და შემდგომი დიფერენციაციით შედარებით კარგად არის შესწავლილი და დოკუმენტირებული (58, 78).

Collombat P.H., et al. (117, 118) მიერ ტრანსკრიპციული ფაქტორის Pax4-ს კონტროლის ქვეშ მიღებული დიფტერიის ტოქსინის გამოყენების შემდეგ, სადინრის ეპითელიური უჯრედები წარმოქმნიან როგორც აცინარულ, ასევე ენდოკრინულ უჯრედებს. აქედან 60%-ში ხდება  $\beta$ -უჯრედების აღდგენა ჰიპერგლიკემიის ცვლილებებით. ელასტაზას ტოქსინის გამოყენების შემდეგ კი აღინიშნება აცინარული უჯრედების კვდომა, ამ შემთხვევაში პანკრეასის სადინრების ეპითელიური უჯრედები დასაბამს აძლევენ აცინარული უჯრედებს. Brun et al.-ის (119) კვლევით დიაბეტიან თაგვებში ტრანსკრიპციული ფაქტორი Pax4 ააქტიურებს  $\beta$ -უჯრედების პროლიფერაციას.

პანკრეასის კუნძულების რეალურ ზრდას მდრნელებში და ადამიანებში წინამორბედებისაგან თავის კვლევებში აღნიშნავენ Bonner-Weir et al. (113, 120). მათი მონაცემებით მდრნელებში და ვირთაგვებში სადინრების ეპითელიდან β-უჯრედების მიღება მიმდინარეობს ორ ტალღად. 1. დაბადებისთანავე და 2. ძუძუს დანებების შემდეგ. არსებობს ჰიპოთეზა, რომ პოსტნატალურ პერიოდში კუნძულების განვითარების მთავარ გზას წარმოადგენს ნეოგენეზი და რომ პანკრეასის სადინროვან ეპითელიუმს აქვს უნარი წარმოქმნას ახალი კუნძულები (75, 121).

რიგი ავტორების აზრით (122, 123) ნეოგენეზის პროცესის გააქტიურებისათვის აუცილებელია წინამორბედი უჯრედების სტიმულაცია სხვადასხვა აგენტებით; მაგალითად ზრდის ფაქტორით (124), ზრდის ეპიდერმული ფაქტორით (67, 125), გასტრინით (126, 127), გლუკაგონის მსგავსი პეპტიდებით (128-130), აქტივინით და ბეტაცელულინით (131, 132), ექსიდინ-4-ით (133, 134) და სხვა ფაქტორებით. ზემოთჩამოთვლილი ნივთიერებები ცალცალკე ან კომბინაციაში ასტიმულირებენ ნეოგენეზს. ნეოგენეზის შესახებ მონაცემები საკმაოდ განსხვავებულია და როგორც ჩანს განპირობებულია შაქრიანი დიაბეტის განსხვავებული ექსპერიმენტული მოდელებიდან მიღებული შედეგებით, რომელშიც მონაწილეობენ სხვადასხვა ცხოველები თაგვები, ვირთაგვები, ბოცვერები და სხვა. არსებული შრომები (53, 86, 128, 135) მიუთითებენ ნეოგენეზის არსებობაზე, როგორც ახალშობილებში, ასევე ზრდასრულ ორგანიზმის პანკრეასში კუნძულების დაზიანების დროს. რიგი ავტორები (106, 136) ასევე აღწერენ თაგვებისა და ვირთაგვების პანკრეასის ქსოვილში მიმდინარე რეგენერაციულ პროცესებს, სხვადასხვა დაზიანების შემთხვევებში და სტიმულაციის შემდეგ. სავარაუდოა, რომ სადინროვანი უჯრედების პოპულაციები მუშაობენ, როგორც მულტიპოტენტური წინამორბედები რომლებიც ახდენენ, როგორც ეგზოკრინული, ასევე ენდოკრინული უჯრედების გენერაციას (113, 137-139).

დღესდღეობით β-უჯრედების ნეოგენეზი წარმოდგენილია სადინრების დაკვირვებული ეპითელური უჯრედებიდან და ასევე რეპლიკაციით (50, 52, 58), მაგრამ არც ერთი არ წარმოადგენს ექსკლუზივს. ახალი β-უჯრედების მიღება წინამორბედებისაგან გარდა ამ ორი მექანიზმისა შეიძლება მოხდეს ტრანსდიფერენციაციის გზითაც (82, 140-143).

Bonner-Weir et al.-ის (58) მონაცემებზე დაყრდნობით წამოყენებულია ჰიპოთეზა, რომ პანკრეასის სადინრების დიფერენცირებულ ეპითელურ უჯრედებს შეუძლიათ ფუნქციონირება დაბადების შემდეგ, როგორც ახალი კუნძულების წინამორბედებს, მომავალში ხდება ამ უჯრედების რეპლიკაცია და რეგრესი უფრო ნაკლებად დიფერენცირებულ ფენოტიპებში და მხოლოდ ამის შემდეგ შეიძლება მოხდეს ახალი კუნძულების და აცინუსების ფორმირება. აშკარაა, რომ ტრანსდიფერენციაციის დროს, რეგრესი და დედიფერენციაცია ადრეულ ვადებზე ნორმალური პროცესია (111, 144).

ეპითელური უჯრედების დედიფერენციაცია ხშირად ასოცირდება ეპითელურ მეზენქიმურ გარდაქმნასთან (99, 145, 146). Carlsson et al.-ს (147) მიაჩნია, რომ ეპითელურ მეზენქიმური გარდაქმნა წარმოადგენს ერთ-ერთ ფიზიოლოგიურ საფეხურს პანკრეასის ქსოვილების რეგენერაციის პროცესში.

მნიშვნელოვანია დისკუსია, კერძოდ საკითხი აცინოზური და კუნძულოვანი უჯრედების ურთიერთგარდაქმნის შესაძლებლობაზე, რომელიც დაიწყო ჯერ კიდევ დიდი ხნის წინ და დღემდე გრძელდება (148). ადრე არსებული წარმოდგენის თანახმად აცინოზურ და კუნძულის უჯრედებს გააჩნიათ ერთიმეორეში გადასვლის უნარი თუმცა შემდგომმა მონაცემებმა მთლიანად არ დაადასტურა ამ აზრის სისწორე. აცინო-ინსულარული ტრანსფორმაცია, როგორც პათოლოგიის დროს, ისე ფიზიოლოგიურ მდგომარეობაში აღწერილია რიგ კვლევებში (81, 85, 115). აცინოზური უჯრედების გარდაქმნა კუნძულოვანში ხდება აცინო-ინსულარული ფაზის დონეზე, რომლის დროსაც არსებობს გარკვეული მდგომარეობა აცინუსსა და კუნძულების ინკრეტორულ უჯრედებს შორის (ა, ბ და დ). ელექტრონულ-მიკროსკოპული კვლევის საფუძველზე ავტორები (149). აღნიშნავენ, რომ აცინო-ინსულარული ტრანსფორმაცია იწყება აცინოზური უჯრედების ბაზალურ ნაწილში, იცვლება მიტოქონდრიები, მცირდება გრანულარული ენდოპლაზმური ბადის ოდენობა, იზრდება რიბოსომების რიცხვი, ჩნდება კუნძულების უჯრედებისათვის დამახასიათებელი სპეციფიკური გრანულები, რომელთა რაოდენობა თანდათანობით მატულობს.

რიგი ავტორების მიერ (71, 85, 143, 150, 151) ინსულინდამოკიდებული დიაბეტით დაავადებულებში ჰისტოლოგიური, იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდებით გამოვლენილია β-უჯრედების სტრუქტურული თვისებების მქონე უჯრედები პანკრეასის აცინუსებში. აცინარულ β-უჯრედებს ახასიათებდათ მაღალი

სეკრეტორული აქტივობა და ამასთან არ აღინიშნებოდათ აშკარად გამოხატული დესტრუქციული ცვლილებები, რამაც საფუძველი მისცა მკვლევარებს განეხილათ ეს უჯრედები, როგორც ფუნქციურად აქტიური უჯრედები. ნაწილი მკვლევარებისა (81, 115) თვლის, რომ აცინარული უჯრედები ენდოკრინული უჯრედების ნიშანთვისებებით გარდამავალი ტიპის უჯრედებია, რომლებიც წარმოიქმნება აცინარული უჯრედების ენდოკრინულში ტრანსფორმაციის შედეგად.

Яглов-ის (152) კორმონალური პროფილის მიხედვით არჩევს სამი ტიპის აცინო-კუნძულოვან უჯრედებს (α, β და δ) განასხვავებს ეგზოკრინულ და ენდოკრინულ ტიპს. K. A. Зухаров და თანაავტორებმა (149) შეისწავლეს რა პანკრეასის კუნძულოვანი აპარატი სხვადასხვა ფუნქციურ მდგომარეობაში დაადგინეს, რომ ვირთაგვებს, რომლებსაც ხანგრძლივი დროის განმავლობაში პერიოდულად აძლევდნენ გლუკოზას დიდი დოზით, განუვითარდათ დიდი რაოდენობით აცინარული უჯრედები β-უჯრედების ნიშან თვისებებით, ხოლო ვირთაგვებს, რომლებიც შიმშილობდნენ, მოემატათ აცინარული უჯრედების რაოდენობა β-უჯრედების ნიშანთვისებებით. ამ მონაცემებმა საფუძველი მისცა ავტორებს ევარაუდათ აცინოზური უჯრედების ენდოკრინულ უჯრედებად ტრანსფორმაციის შესაძლებლობაზე, თუმცა ამ აზრს ეწინააღმდეგება Яглов B. B. (152), ის ამ უჯრედებს მიიჩნევს დამოუკიდებელ უჯრედებად, რომლებსაც გააჩნიათ თავისი დამახასიათებელი ფუნქცია. ჩატარებული კვლევის საფუძველზე თვლის, რომ აცინო-ინსულარული უჯრედები, არა გარდამავალი ტიპის უჯრედებია, არამედ დამოუკიდებელი უჯრედები, რომლებიც წარმოადგენენ ინსულინმაპროდუცირებელი ქსოვილის ევოლუციის მაგალითს. ექსპერტორული და კუნძულოვანი ქსოვილის ურთიერთკავშირზე მიუთითებს Д. Ф. Благовидов-ი და Д. С. Саркисов-იც (103). სადინროვანი ლიგაციის შემთხვევებში ადამიანების და ვირთაგვების პანკრეასში აცინო-ინსულარულ ტრანსდიფერენციაციაზე მიუთითებენ თავის შრომებში რიგი ავტორებისა (81). თუმცა კი ამ ავტორებმა (153, 154) ვერც ერთ სერიული ანათალზე ვერ დააფიქსირეს სადინრების ეპითელური უჯრედების გადასვლა უშუალოდ კუნძულოვან უჯრედებში სადინროვარი ლიგაციის დროს.

Minami et al. (151) აღნიშნავენ, რომ ცხოველებში (თაგვებში და ვირთაგვებში) ინსულინის წარმოქმნელი უჯრედების გენერაცია ხდება აცინარული უჯრედებიდან ტრანსდიფერენციაციის გზით.

აცინარული უჯრედებიდან  $\beta$ -უჯრედის წარმოქმნაზე არსებული შრომები საკმაოდ განსხვავებულია. მთელი რიგი ავტორების შრომებში (111, 153, 155) აღწერილია აცინარულ კუნძულოვანი ტრანსდიფერენციაცია და ამ პროცესის სტიმულირების გზები. თუმცა კი რიგი კვლევების (154) თანახმად ექსპერიმენტში აცინარული უჯრედებიდან წარმოიქმნება აცინარული და სადინროვანი უჯრედები და არა  $\beta$ -უჯრედები. რიგი მკვლევარების (105, 136) მიერ ნაწილობრივი პანკრეატომიის დროს აღინიშნება ახალი აცინარული უჯრედების წარმოქმნა. ცხადია საკითხი აცინო-ინსულარული ტრანსფორმაციის შესახებ ჯერ კიდევ მოითხოვს შესწავლას. სადღეისოდ რეგენერატორული პროცესის გამოსატულებად შეიძლება მივიჩნიოთ ის ახალ წარმონაქმნები, რომლებიც ვითარდებიან წვრილი გამომტანი სადინრების ეპითელიდან.

$\beta$ -უჯრედების ერთ-ერთ პოტენციურ წყაროდ მიიჩნევა თვით კუნძულებში არსებული უჯრედები. ფაკულტატური უჯრედების პროლიფერაციით და რედიფერენციაციით ხდება  $\beta$ -უჯრედების წარმოქმნა კუნძულებში (61, 104, 119). გლუკაგონის წარმოქმნელი უჯრედები არის პირველი ენდოკრინული უჯრედები, რომლებიც განიცდიან დიფერენციაციას და ტრანსფორმაციას ინსულინ წარმოქმნელ უჯრედებად რეპლიკაციის გზით (86, 87, 89). ექსპერიმენტულ კვლევებში აღწერილია  $\beta$ -უჯრედების რეგენერაცია კუნძულშია  $\alpha$ -უჯრედებიდან. თაგვებში, რომლებშიაც  $\beta$ -უჯრედები დაზიანებული იყო სტრეპტოზოტოცინით და გლუკაგონის წარმოქმნელი  $\alpha$ -უჯრედები გვევლინებოდა როგორც  $\beta$ -უჯრედის ფენოტიპი. ექსპერიმენტის დაწყებიდან რამოდენიმე თვის შემდეგ ავტორი (29) აღნიშნავს სისხლში გლუკოზის დონის ნორმალიზაციას. იგივე შედეგები იქნა მიღებული თაგვებში, რომელთა  $\beta$ -უჯრედები დაზიანებული იყო სტრეპტოზოტოცინით.  $\alpha$ -უჯრედების  $\beta$ -უჯრედებში გარდაქმნის შესაძლებლობაზე სტრეპტოზოტოციან თაგვებში ასევე მიუთითებენ სხვა ავტორებიც (118). საინტერესოა შრომები, რომლებშიაც აღნიშნულია რომ ექტოპიური ექსპრესია Pax4 იწვევს  $\alpha$ -უჯრედების ტრანსდიფერენციაციას  $\beta$ -უჯრედებში (თაგვები). არსებული კვლევები არადამაჯერებელია და მოითხოვს შემდგომ გაგრძელებას, რათა გავიგოთ

წარმოადგენენ, თუ არა  $\alpha$ -უჯრედები  $\beta$ -უჯრედების წარმოქმნისათვის პოტენციურ წყაროს.

დამტკიცებულია, რომ განვითარების ემბრიონალურ პერიოდში პანკრეასის კუნძულების ეგზოკრინული და ენდოკრინული ნაწილი ვითარდება ერთი ემბრიონული ჩანასახიდან-ენდოდერმიდან. ეს კი იმის სასრებლოდ ლაპარაკობს, რომ მას შენარჩუნებული აქვს მორფოლოგიური პოლიპონენტობა (112, 121, 135, 137, 156).

მთელი რიგი კვლევებისა (56, 95, 157, 158), ასევე ეძღვნება  $\beta$ -უჯრედების გენერაციას არაპანკრეასული წარმოშობის უჯრედებიდან. მნიშვნელოვანი ცდა იყო მიგველო  $\beta$ -უჯრედები, ღვიძლიდან, ძვლის ტვინიდან და ამნიოტური სითხიდან *in vitro* მაგრამ ზემოთ ჩამოთვლილი მცდელობები იყო ან არადამაჯერებელი ან ნეგატიური.

ამგვარად  $\beta$ -უჯრედების ინტენსიური დიფერენციაცია და რეგენერაცია ხელს უწყობს  $\beta$ -უჯრედების მასის ზრდას და შესაბამისად ჰორმონ ინსულინის კომპენსაციას (45, 52, 159) არსებული შრომები მიუთითებენ, რომ ახალი  $\beta$ -უჯრედები შეიძლება შეივსოს პანკრეასის სადინროვანი, წილშიგნითა სადინრებთან ახლოს არსებული, ცენტროაცინარული, აცინარული, კუნძულშიდა ენდოკრინული და ღეროვანი უჯრედებიდან. დღემდე ჩატარებული კვლევები წინააღმდეგობრივია და სრულად არ ასახავს უჯრედებში მიმდინარე კომპენსატორული პროცესების მორფოლოგიურ სურათს. როგორც ჩანს,  $\beta$ -უჯრედებში მიმდინარე კომპენსატორული პროცესების მორფოლოგიური კრიტერიუმი არასაკმარისად არის შესწავლილი და მოითხოვს კვლევების შემდგომ გაგრძელებას.

კლინიკური და ექსპერიმენტული კვლევებით (10, 160, 161) დადგენილია რეპროდუქციული ჰორმონების როლი პანკრეასში მიმდინარე ადაპტაციურ პროცესებში შაქრიანი დიაბეტის დროს. ცნობილია, შაქრიანი დიაბეტის ერთ-ერთ სერიოზულ გართულებას წარმოადგენს რეპროდუქციული ასაკის მამაკაცებში სასქესო ფუნქციის რღვევა განპირობებული ანდროგენების მეტაბოლიზმის მოშლით. ცვლილებები ანდროგენების მეტაბოლიზმში, თავის მხრივ გააღწენას ახდენს ანაბოლიზმის პროცესებზე, რომლებიც რეგულირდება ინსულინის მიერ. ლიტერატურული მონაცემებით (162) ანდროგენ რეცეპტორები აქტიურ მონაწილეობას ღებულობენ პანკრეასის კუნძულების უჯრედებში

მიმდინარე ადაპტაციურ-კომპენსაციურ პროცესებში და ანდროგენული რეგულაციის ეფექტურობა განისაზღვრება, როგორც ჰორმონის კონცენტრაციით, ასევე ანდროგენული რეცეპტორების შემცველობით ორგანოში.

რიგი ავტორების (161, 162) აზრით ექსპერიმენტული დიაბეტის დროს ანდროგენ რეცეპტორები თავგების პანკრეასის კუნძულებში არეგულირებენ უჯრედული პროცესების ფართო სპექტრს, ისეთებს როგორცაა პროლიფერაცია, დიფერენციაცია, აპოპტოზი. ზემოთქმულიდან გამომდინარე ნათელი ხდება ჩვენი ინტერესი ეგზოგენური ანდროგენების მოქმედებისადმი მეტაბოლურ და კომპენსატორულ პროცესებზე შაქრიანი დიაბეტის დროს.

ამგვარად აშკარაა თუ რა მნიშვნელობა აქვს პანკრეასში მიმდინარე ყველა ცვლილებების შესწავლას და სისტემატიზაციას ექსპერიმენტული დიაბეტის პირობებში.



## მასალა და მეთოდები

ექსპერიმენტში გამოყენებული იყო 8 კვირის ასაკის Wistar-ის ჯიშის, ორივე სქესის 120 ვირთაგვა, დაახლოებით 200 გრ წონით. აქედან 90 ვირთაგვა იყო სამიზნე, 30 კი საკონტროლო. 90 სამიზნე ვირთაგვა დაიყო 3 ჯგუფად. 1 ჯგუფში იყო 30 ვირთაგვა ერთ თვიანი ალოქსანური დიაბეტით, მეორე ჯგუფში 30 ვირთაგვა ერთ თვიანი ალოქსანური დიაბეტით, რომლებსაც უკეთდებოდათ პლაფერონის (0,25 მგ/გ) ინექციები კუნთებში 10 დღის განმავლობაში და მეოთხე ჯგუფი-30 მამრი ვირთაგვა ალოქსანური დიაბეტით, რომლებსაც ორი კვირის განმავლობაში უკეთდებოდა 0,5 მგ სინთეზური რადიონერტული ანდროგენ-მეთილტრიენოლონი ინტრაპერიტონეალურად. დიაბეტს ვიწვევდით ალოქსანის 150 მგ 10% იანი ხსნარის ერთჯერადი შეყვანით ინტრაპერიტონეალურად. საკონტროლო და სამიზნე ცხოველები გადანაწილებული და მოთავსებული იყვნენ გალიებში. ოთახში 12/12 სთ-ით (დღე-ღამე), ნათელ-ბნელი ციკლით, 22-25 C ტემპერატურაზე. ალოქსანის შეყვანის შემდეგ 24 საათის განმავლობაში ცხოველები იკვებებოდნენ თავისუფლად და იღებდნენ შაქრიან წყალს. მთელი ექსპერიმენტის განმავლობაში ვირთაგვები იმყოფებოდნენ კვების სრულფასოვან, შერეულ რაციონზე და წყალს იღებდნენ შეუზღუდავი რაოდენობით. ალოქსანური დიაბეტის სიმძიმე ისაზღვრებოდა გლუკოზისა და იმუნორეაქტიული ინსულინის (IRI) შემცველობით სისხლში. ცხოველებში გლუკოზის კონცენტრაცია პლაზმაში მაღალ დონეს აღწევდა 2 დღეში, ხოლო სტაბილური დიაბეტი ყალიბდებოდა 2 კვირის მანძილზე. მასალას ვიღებდით ექსპერიმენტის დაწყებიდან 30, 40 და 44 დღის შემდეგ. ექსპერიმენტის ბოლოს ხდებოდა ცხოველების დაკვლა. ცხოველების ექსპერიმენტიდან გამოყვანა წარმოებდა ინტრაპერიტონეალურად 1 % ეტამინალ-ნატრიუმის შეყვანით.

## **ალოქსანი**

ალოქსანი (2, 4, 5, 6-pyrimidinetetrone) არის გლუკოზის ტოქსიური ანალოგი, რომელიც ამორჩევითად მოქმედებს ინსულინის მწარმოებელ  $\beta$ -უჯრედებზე, აზიანებს ამ უჯრედებს და იწვევს ადამიანებში არსებული I ტიპის მსგავს შაქრიან დიაბეტს ექსპერიმენტში. (163, 164).

## **პლაფერონი LB**

პლაფერონი მიღებული იყო პლაცენტის ამნიოტური გარსიდან 1980 წელს. ალ. ნათიშვილის სახ. ექსპერიმენტული მორფოლოგის ინსტიტუტში მეცნიერთა ჯგუფის მირ აკად. ვ. ბასუტაშვილის ხემძღვანელობით. შესწავლილი იყო პლაფერონის ქიმიური, ბიოლოგიური და თერაპიული თავისებურებები (165, 166). ჩატარებული გამოკვლევებით დადგინდა, რომ პლაფერონი (ამნიოტური პეპტიდი) არის ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერება, რომელიც ხასიათება ანთების საწინააღმდეგო, იმუნომამოღულირებელი, ანტივირუსული, ანტიბაქტერიული, ანტიაპოპტოზური, ჰიპოგლიკემიური თვისებებით.

## **ჰისტოლოგიური კვლევა**

ჰისტოლოგიური გამოკვლევისათვის მასალა ფიქსირდებოდა 10 % ფორმალინში, კარნუასა და ბუენის საფიქსაციო ნარევეში. 5, 10 და 30 მკ. პარაფინის ანათლების შეღებვა ხდებოდა ჰემატოქსილინ-ეოზინით, ალდეგიდფუქსინით, გრიმელიუსით, ტოლოუიდინის ლურჯით და პიკროფუქსინით ვან-გიზონის მიხედვით.

## ელექტრონულ-მიკროსკოპული კვლევა

ელექტრონულ-მიკროსკოპული კვლევისათვის პანკრეასის ქსოვილის წვრილი ნაწილები 2 საათის განმავლობაში თავსდებოდა კოლოიდურ ბუფერზე (Ph 7,2 - 7,4) ახლად მომზადებულ 2% ოსმიუმის მუავის ხსნარში +4 C, გაუწყლოვანებისა და აღმავალ კონცენტრაციის სპირტებში გატარების შემდეგ მასალა ყალიბდებოდა არალდიტის ან ეპონ 812-ის ნარევიში. პოლიმერიზაციას ვაწარმოებდით +58 C ოცდაათხი საათის განმავლობაში.

ულტრათხელი ანათლები მზადდებოდა LKB-III ულტრატომზე. მასალას ვღებავდით ურანილაცეტატით რეინოლდცის მიხედვით. რის შემდეგ ტარდებოდა გამოკვლევა ელექტრონული მიკროსკოპით „Tesla S-500“ (გადიდება 9000 - 22000), დაბეჭდვისას ნეგატიური გამოსახულება დიდდებოდა 3-5-ჯერ.

## ელექტრონულ-მორფომეტრული კვლევა

ელექტრონულ სურათებზე  $\beta$ -უჯრედების და ინსულინის გრანულების რაოდენობის, პროცენტული შემადგენლობის, დიამეტრის და ფართობის გასაზომად გამოვიყენეთ Adobe Photoshop CC. ზომების გადასაყვანად პიქსელებიდან მიკრომეტრებში ვხემძღვანელობდით შემდეგი ფორმულით ( $M \times N / 10000$ )  $\times K$ , M არის მიკროსკოპის ობიექტივის გადიდება, გამოსახული პიქსელებში, K არის თვითონ სურათის resolution (პიქსელი/სმ-ზე), N თვითონ სურათის გადიდება (სურათის სიგრძე სმ. გამრავლებული resolution-ზე რეზოლუციაზე და გაყოფილი მონიტორზე გამოსახული სურათის გადიდებაზე ანუ 100 %, 10000 კი არის სმ-ში მიკრომეტრების რაოდენობა. გამოთვლებით მივიღეთ რომ 41 პიქსელი ტოლია 11  $\mu\text{m}$ -ისა. დაზომვები ვაწარმოეთ ამ მონაცემების მიხედვით. მონაცემების სტატისტიკური დამუშავებისათვის გამოვიყენეთ IBM SPSS Statistics 20.

## იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა

გამოსაკვლევი მასალის ფიქსაცია წარმოებდა 10% ფორმალინის ბუფერულ ხსნარში (Ph 7,2-7,3) 10სთ-ის განმავლობაში, რის შემდეგაც ქსოვილის ნიმუშებს ვაყალიბებდით პარაფინში. იმუნოჰისტოქიმიური კვლევისათვის 3-4მკ სისქის ანათლების დეპარაფინიზაცია ტარდებოდა სტანდარტული წესით. პირველადი ანტისხეულების სახით გამოყენებული იყო სპეციფიკური ანტისხეულები Mouse Monoclonal CK19 (clone RCK108,1:50 dilution DAKO), Mouse Monoclonal Endothelial Cell Marker CD34 (clone QBEnd/10, dilution 1;100, DAKO), and guinea pig anti-swine insulin antibody (dilution 1:100 DAKO, Carpinteria, CA, USA), ვიზუალიზაციის სისტემის სახით გამოყენებული იყო სისტემა ABC Staining System („DAB Novocastra“), ბირთვები დამატებითად იღებებოდა ჰარისის ჰემატოქსილინის წყალხსნარით.

კონტროლის სახით ვიყენებდით მწარმოებლის მიერ რეკომენდირებულ შედეგებს პირველადი ანტისხეულების გარეშე არასპეციფიკური რეაქციის გამორიცხვის მიზნით.

## ელექტრონულ-რადიოავტოგრაფული და რადიოიმუნური კვლევა

კორტიკოსტერონის (B), სომატოტროპინის (CTG), სასქესო სტეროიდების (T,E2) განსაზღვრა წარმოებდა რადიოიმუნოლოგიურად კომერციული (Kit) კრებულის გამოყენებით. ვირთავების პანკრეასში ანდროგენების რეცეპტორების (AR) გამოსავლენად დაკვლის წინ 1 საათით ადრე ინტრაპერიტონეალურად შეგვეყავა სინთეზური რადიოაქტიური ანდროგენ-მეთილტრიენოლი (R-1881). დაკვლის შემდეგ მასალის ნაწილს ვწონიდით და ჰომოგენიზაციის შემდეგ ვათავსებდით სცინტილაციურ სითხეში. რადიომეტრული კვლევისათვის გამოყენებული იყო აპარატი "Beta". მასალის მეორე ნაწილი მუშავდებოდა რადიოავტოგრაფიის კლასიკური მეთოდით. მონიშნული სტრუქტურები-ანდროგენ რეცეპტორები (AR) ითვლებოდა 900 გადიდებაზე. პანკრეასის ბიოსინთეზური აქტივობა ისაზღვრებოდა დნმ-ის და

რნმ-ის სინთეზის დონით. ელექტრონო რადიოავტოგრაფული კვლევისათვის ქსოვილის 1X0,5 მმ ზომის ნაჭრები თავსდება პენიცილინის ბოთლებში 5 მლ არე 199,1 % ხბოს შრატში. შემდეგ შეგვყავდა დნმ-ისა და რნმ-ის რადიოაქტიური წინამორბედები და ტარდებოდა ინკუბაცია თერმოსტატში 38°C ტემპერატურაზე 90 წთ-ის განმავლობაში. ინკუბაცია წარმოებდა განცალკევებულად დნმ-ის (20 mk.Ki/ml H<sup>3</sup>-თიმიდინით ფარდობითი აქტივობა 21.6 Ki/mM) და რნმ-ის (40 mk.Ki/ml. H<sup>3</sup>-ურიდინით, ფარდობითი აქტივობა 24 Ki/mM) რადიოაქტიური წინამორბედებით. ინკუბაციის დასრულების შემდეგ ქსოვილის ნაჭრებს ვაველებდით ცივ მკვებავ არეში, ჰომოგენიზაციის შემდეგ ვათავსებდით სცინტილაციურ სითხეში. რადიოაქტივობის დათვლა ხდებოდა აპარატ “Beta”-ს მეშვეობით.

### **სტატისტიკური ანალიზი**

მონაცემების მაჩვენებლებს შორის განსხვავების სანდოობის შესამოწმებლად გამოყენებული იქნა სტიუდენტის კრიტერიუმი T.

## გამოკვლევის შედეგები

### ვირთაგვების პანკრეასის მორფო-ფუნქციური თავისებურებანი ალოქსანური დიაბეტის დროს

ინტრავენურად ალოქსანის დიაბეტოგენური დოზის შეყვანის შემდეგ ვირთაგვებში აღინიშნება გლუკოზის მრუდის ცვლილების რამოდენიმე ფაზა. პირველი ფაზა: ჰიპერგლიკემიური, რომელიც მაქსიმუმს აღწევდა პირველი 2-4 საათის განმავლობაში. ზოგიერთ ვირთაგვაში ჰიპერგლიკემიური ფაზა ელვისებურად გადადიოდა ჰიპერგლიკემიურში, ზოგჯერ კი ჰიპერგლიკემიური სინდრომი ყალიბდებოდა მხოლოდ ალოქსანის შეყვანიდან 3-4 დღის შემდეგ; მეორე ფაზა: ჰიპოგლიკემიური ფაზა—ზოგჯერ მკვეთრად იყო გამოხატული და ძირითადად ვლინდებოდა 14-24 საათის განმავლობაში. ჰიპოგლიკემიური სინდრომის თავიდან აცილების მიზნით, ცხოველებს წინასწარ ეძლეოდათ ტკბილი წყალი. საცდელ ცხოველებს, რომლებსაც გლუკოზის რაოდენობა სისხლში ჰქონდათ 80 მგ%-ზე ნაკლები უკეთდებოდათ 40 მლ. გლუკოზის ხსნარი და ბოლო მესამე ფაზა მყარი ჰიპერგლიკემიური ფაზა. გლუკოზის მრუდის ეს ცვლილებები ყოველთვის არ ვითარდებოდა კანონზომიერად, ზოგჯერ ერთ-ერთი ფაზა არ იყო მკვეთრად გამოხატული. აღსანიშნავია, რომ ყველა ვირთაგვა ერთნაირად არ რეაგირებდა ალოქსანის შეყვანაზე. ექსპერიმენტის დაწყებიდან 2 კვირის შემდეგ საცდელი ცხოველების სისხლში აღინიშნებოდა გლუკოზის მაღალი მაჩვენებლები (250-320 მგ% და ზევით). შემდგომში, ზოგიერთ ცხოველში ეს მაჩვენებელი არ იცვლებოდა და რჩებოდა იგივე, რაც ადრეულ ვადებზე. ზოგიერთ ცხოველებში გლუკოზის კონცენტრაცია სისხლში მატულობდა (500 მგ% და ზევით), მაშინ როდესაც მთელ რიგ ცხოველებში ის მცირდებოდა არსებულ მაჩვენებელთან შედარებით და არ აღემატებოდა 170 მგ/%. იყო ასევე ვირთაგვები, რომლებსაც დასაწყისშიაც კი არ აღინიშნებოდათ ძლიერი ჰიპერგლიკემია. მსუბუქი მიმდინარეობის ალოქსანური დიაბეტის დროს პირველი თვის განმავლობაში გლუკოზის რაოდენობა სისხლში იყო 130-140 მგ/%. საშუალო სიმძიმის დროს 170-180 მგ/%. მძიმე ალოქსანური დიაბეტის დროს კი გლუკოზის შემცველობა სისხლში აღემატებოდა 250 მგ/%.

საცდელი ცხოველები მყარი ჰიპერგლიკემიით კარგავდნენ წონას, გამოხატული იყო პოლიურია, პოლიდიფსია, პოლიფაგია. მძიმე მიმდინარეობის ალოქსანური დიაბეტის დროს აღინიშნებოდა წონის მკვეთრი დაკლება, თმის ცვენა, დისპეპსიური მოვლენები (ზოგჯერ სისხლიანი ფაღარათი), უმადობა, მკვეთრად გამოხატული სისუსტე. რამოდენიმე ვირთაგვას მძიმედ მიმდინარე ალოქსანური დიაბეტის დროს განუვითარდათ ტროფიული წყლულები.

ჩატარებული ჰისტოლოგიური გამოკვლევების საფუძველზე დადგინდა, რომ ალოქსანის შეყვანიდან 1 თვის შემდეგ პანკრეასის კუნძულები შეცვლილია ზოგი კუნძული ჰიპერტროფულია, ზოგი ატროფირებული, ნაწილი კუნძულებისა შეიცავს ნეკროზულ კერებს გარშემორტყმულს შემაერთებელქსოვილოვანი კაფსულით (სურ. 1). კუნძულებში აღინიშნება უწესო ფორმის ფიბროზული ჩანართები. განსაკუთრებით დაზიანებულია დიდი კუნძულები, პატარა კუნძულები ნაკლებადაა შეცვლილი. მძიმედ მიმდინარე ალოქსანური დიაბეტის დროს პანკრეასის კუნძულების დაზიანების ხარისხი დრმავედება. პანკრეასის კუნძულების მეტი ნაწილი ატროფირებულია. ზოგიერთ კუნძულებში  $\beta$ -უჯრედები განიცდიან ძლიერ დესტრუქციულ ცვლილებებს დეგრანულაციას, ვაკუოლიზაციას. გვხვდება დიდი რაოდენობით დანეკროზებული  $\beta$ -უჯრედები (სურ. 2), განსაკუთრებით მძიმედ მიმდინარე დიაბეტის დროს (გლუკოზა სისხლში 250 მგ/%-ზე მეტი) ზოგ კუნძულში დიდი ნეკროზული კერები შემოსაზღვრულია შემაერთებელქსოვილოვანი კაფსულით, ხოლო ზოგი კუნძული ჩაკირულია, კალციფიცირებული. მკვეთრად არის გამოხატული წილთაშუა და კუნძულებთან ახლო მდებარე აცინუსებს შორის ფიბროზი. კუნძულებში კოლაგენური ბოჭკოები სხვადასხვა მიმართულებით არიან განლაგებული და კაპილარის გარშემო ქმნიან ერთგვარ “მუფტებს.” უჯრედებს შორის ფართო ნაპრალებში ჩაზრდილი ბოჭკოები უხეშია და ხასიათდება მაღალი ფუქსინოფილიით. პანკრეასის კუნძულების სტრუქტურა ძლიერ დარღვეულია.

ელექტრონულ-მიკროსკოპული კვლევის საფუძველზე ექსპერიმენტის დაწყებიდან 1 თვის შემდეგ პანკრეასის კუნძულებში მძიმედ მიმდინარე ექსპერიმენტული დიაბეტის დროს აღინიშნება  $\beta$ -უჯრედების აშკარა დესტრუქციის ნიშნები, გვხვდება დიდი ნეკროზული კერები და აპოპტოზური უჯრედები (სურ. 3-4). ნაწილი  $\beta$ -უჯრედებისა შეშუპებულია, მათ ციტოპლაზმაში ალაგ-ალაგ გვხვდება განათებული უბნები, ან დიდი ზონები ამოვსებული

გამჭირვალე ნივთიერებებით, ჩნდება ვაკუოლები, ბირთვები ნათელია, ქრომატინი არათანაბარზომიერადაა გადანაწილებული. ალოქსანის შეყვანიდან 1 თვის შემდეგ  $\beta$ -უჯრედებში ადგილი აქვს ქრომატინის კონდენსაციას ბირთვის მემბრანის მახლობლად. ბირთვის მემბრანის ცვლილებებს თან ახლავს მისი კონტურის მკვეთრი შემცირება. ბირთვები პიკნოზურია და დანაწევრებული. მიტოქონდრიები ძლიერ შეცვლილია, ოსმიოფილური, წვრილი, აღინიშნება კრისტების დეზორგანიზაცია. მარცვლოვანი ენდოპლაზმური ბადე ფრაგმენტირებულია, მისი მემბრანა ვაკუოლიზირებულია სხვადასხვა ხარისხით. ვაკუოლებისაგან თავისუფალ ადგილებში რიბოსომები ჯგუფებადაა განლაგებული. დიდი რაოდენობითაა უმწიფარი გრანულები და ლიზოსომები. მწიფე სეკრეტორული გრანულების რაოდენობა მცირეა. ინსულინმაპროდუცირებული უჯრედები განიცდიან ძლიერ დეგრანულაციას (სურ. 5). პარალელურად ზემოთ აღწერილი  $\beta$ -უჯრედებისა ამ ვადაზე გამოვლენილია სხვა ტიპის  $\beta$ -უჯრედებიც, რომელთა რაოდენობაც, როგორც ჩანს დამოკიდებულია პათოლოგიური პროცესის სიმძიმეზე. მსუბუქი მიმდინარეობის ალოქსანური დიაბეტის დროს (გლუკოზა სისხლში 130-140 მგ/%) დაზიანებულ უჯრედებთან ერთად გვხვდება “ნათელი” და “მუქი”  $\beta$ -უჯრედებიც. უმეტესობა  $\beta$ -უჯრედებისა თავისი ერთ-ერთი პოლუსით უშუალოდ ეხება კაპილარს. “ნათელ” უჯრედებში უჯრედშიდა ორგანულები და მარცვლოვანი ენდოპლაზმური ბადე კარგადაა განვითარებული და უკავია ციტოპლაზმის მნიშვნელოვანი ნაწილი. მარცვლოვანი ენდოპლაზმური ბადის ცისტერნებისათვის დამახასიათებელი პარალელურობა დარღვეულია, ცისტერნების ბოლოები დახვეულია. ენდოპლაზმური ბადის მემბრანებზე მიმაგრებულია რიბოსომები. მარცვლოვანი ენდოპლაზმური ბადის ბოლოები მიქცეულია გოლჯის კომპლექსისაკენ.  $\beta$ -უჯრედებში გოლჯის კომპლექსი კარგადაა განვითარებული, მისი სტრუქტურები ინარჩუნებენ პოლარობას. გოლჯის კომპლექსის “ცის” ბოლოზე მრავალი ბუშტუკია, რომლის მემბრანებს გააჩნია ზედა ნაზი შრე. “ტრანს” ბოლოებზე აღინიშნება მრავალრიცხოვანი სეკრეტორული გრანულები, რომლებიც გამოირჩევა დაბალი ელექტრონული სიმკვრივით, მათში ძნელია ნათელი არშიის გარჩევა, რომელიც გამოყოფს გრანულის შიგთავსს გარსისაგან. კაპილარის დიამეტრი ფართოა კედელი თხელია და გამოფენილია ენდოთელიოციტებით, რომელთა შორის



მრავალრიცხოვანი ფენესტრებია, ენდოთელიოციტები შეიცავენ ბუშტუკებს. კუნძულის ბაზალურ მემბრანასა და კაპილარს შორის მჭიდრო კონტაქტია, ზოგჯერ ისინი ისე მჭიდროდ არიან ერთმანეთთან დაკავშირებული, რომ ბაზალური მემბრანა ჩანს როგორც ერთიანი წარმონაქმნი. ასეთ უბნებში გამოკვეთილი პერიკაპილარული სივრცეები არ ვლინდება. ზოგიერთი კუნძულის კაპილარებს გორგლის მოყვანილობა აქვს. შემაერთებული ქსოვილის რაოდენობა მცირეა და არ უშლის ხელს სეკრეტის გადაადგილებას (სურ. 6).

“მუქი” ტიპის  $\beta$ -უჯრედებში მიტოქონდრიები მცირე რაოდენობითაა, წვრილი ზომის, უსწორმასწორო, განივად განლაგებული კრისტებით. მიტოქონდრიის მატრიქსი ზომიერი ელექტრონული სიმკვრივისაა. მიტოქონდრიები კონცენტრირდებიან გოლჯის კომპლექსთან. “მუქ” უჯრედებში სეკრეტორული გრანულები დიდი რაოდენობითაა და ავსებს მთელ მის ციტოპლაზმას. სეკრეტორულ გრანულებს სფერული მოყვანილობა აქვთ. მკვეთრად გამოხატული სამფენოვანი მემბრანა და ელექტრონულად მკვრივი შიგთავსი. შიგთავსსა და მემბრანას შორის რჩება ნათელი ზოლი, რომელსაც არათანაბარი სიგანე აქვს. ჩანს პინოციტოზური ან ემიოციტოზური ბუშტუკები. ხშირად ერთი სეკრეტორული გრანულა უკავშირდება მეორეს და წარმოიქმნება დიდი ბუშტუკები, რის შედეგად  $\beta$ -უჯრედების ციტოპლაზმაში ჩნდება ჩაღმავებები. ხშირად სეკრეტორული გრანულების დიდი რაოდენობა უახლოვდება ციტოპლაზმურ მემბრანას და სეკრეტორული გრანულების შიგთავსი უჯრედშია სივრცეში აღმოჩნდება. ზოგიერთ ადგილას ჩანს ციტოპლაზმური ბადის გრძელი შვერილები (სურ. 7).

ექსპერიმენტის 1 თვის ვადაზე გვხვდება ასევე  $\beta$ -უჯრედები, რომლებშიაც მკვეთრად არის გამოხატული უჯრედშიდა ორგანოების მომატება. ადგილი აქვს ინტერციტერნული გრანულების ფორმირებას მარცვლოვანი ენდოპლაზმური ბადის ღრუებში. მარცვლოვან ენდოპლაზმურ ბადეზე მიმაგრებულია რიბოსომები. ინტერციტერნული გრანულების შიგთავსის სიმკვრივე შედარებით მცირეა მწიფე სეკრეტორული გრანულების შიგთავსის სიმკვრივეზე. მწიფე გრანულების რაოდენობა მცირეა.

ალოქსანის შეყვანიდან 1 თვის შემდეგ პანკრეასში კუნძულებს გარეთ გვხვდება გარდამავალი ტიპის უჯრედები. ნაწილი ამ უჯრედებისა მოთავსებულია პანკრეასის სადინრებთან, ნაწილი კი იმყოფება აცინუსებთან ახლოს, თუმცა კი ზღვარი აცინარულ უჯრედებსა და ამ უჯრედებს შორის

მკვეთრად არის შენარჩუნებული (სურ. 8). გარდამავალი ტიპის უჯრედების უმეტესობა შეიცავს პანკრეასის კუნძულების  $\beta$ -უჯრედებისათვის დამახასიათებელ ერთეულ დაბალი სიმკვრივის ინსულინის გრანულებს. ასეთ უჯრედებს აცინარულ წილაკში განსხვავებული ლოკალიზაცია აქვთ. ერთ წილაკში შეიძლება იყოს 1-2 გარდამავალი ტიპის უჯრედი. ამ ვადაზე ვირთაგვების პანკრეასში ალოქსანური დიაბეტის დროს და საკონტროლო ჯგუფებში იმუნოჰისტოქიმიური კვლევით, სადინრების ეპითელურ უჯრედების ციტოპლაზმაში აღინიშნება სუსტი ექსპრესია CK 19-ზე.

ალოქსანის შეყვანიდან 1 თვის შემდეგ ცვლილებები კაპილარებში ორი სხვადასხვა ხასიათისაა: ერთის მხრივ ჩანს შეშუპებული ენდოთელური უჯრედები, მეორე მხრივ გამომშრალი გაუწყლოვებული ენდოთელიოციტები. ასეთ ენდოთელურ უჯრედებში ორგანელები გამომშრალია, წარმოდგენილია გაწვრილებული წარმონაქმნების სახით. ენდოთელის პლაზმა გაფაშრებულია, მემბრანები დაშლილი, ზოგჯერ ადგილი აქვს პლაზმოლიზს, ზოგ შემთხვევაში მემბრანის ნაგლეჯები ჩანს კაპილარის სანათურში (სურ. 9). ადგილ-ადგილ ვლინდება ენდოთელის პროლიფერაცია. ენდოთელის ციტოპლაზმაში იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის თანახმად აღინიშნება სუსტი ექსპრესია CD 34-ზე (სურ. 10). ექსპერიმენტის მძიმე მიმდინარეობის დროს (გლუკოზა სისხლში 250 მგ/%-ზე მეტი), ალოქსანის შეყვანიდან 1 თვის შემდეგ კუნძულის კაპილარის სანათური არათანაბარზომიერია, ზოგ მონაკვეთში სისხლძარღვები არა მარტო გაფართოებულია, არამედ ადგილი აქვს სისხლის ნაკადის შენელებას, სტაზს. ზოგიერთი კაპილარი სავსეა ფორმიანი ელემენტებით. ენდოთელი გამომშრალია, გათხელებული, ადგილ-ადგილ კაპილარის კედლის დიდ მონაკვეთში აღინიშნება ენდოთელის დეფორმაცია და მისი გამოზნეკა კაპილარის სანათურში. ზოგან ენდოთელი ჩამოფცქვნილია, ფენესტრირებული, ლუმინარული ზედაპირი გადასწორებულია, ზოგიერთ ადგილას აღინიშნება წერტილოვანი ჩახეხვები. პინოციტოზი არ ჩანს (სურ. 11). კაპილარის სანათურში გროვდება დაშლილი უჯრედების, ორგანელების ნარჩენები. ელექტრონული-რადიავტოგრაფიით ზოგ ენდოთელურ უჯრედში აღინიშნება  $H^3$ -თიმიდინის ჩართვა. ენდოთელიოციტებში  $H^3$ -თიმიდინით მონიშვნა ჩანს როგორც ბირთვში, ისე ციტოპლაზმაში. ერთეული ენდოთელიოციტები მონიშნება ასევე  $H^3$ -ურიდინზე (სურ. 12). ამ ვადაზე ადგილი აქვს სტრომის შეშუპებას, რაც განპირობებულია სისხლისძარღვების

კედლის გამტარობის გაზრდით. ზოგ პერიკაპილარულ სივრცეში გვხვდება ამორფული წვრილმარცვლოვანი მასა და უხეში კოლაგენური ბოჭკოები, რომლებიც მკვეთრად ოსმიოფილურია. ყურადღებას იპყრობს კოლაგენური ბოჭკოები განლაგებული კაპილარის გასწვრივ, რომლებიც ღრმად შედიან კუნძულში, ამ ადგილებში კაპილარის კედელში ვლინდება კავეოლები და ვეზიკო-ვაკუოლები.

ექსპერიმენტის დაწყებიდან 1 თვის შემდეგ აღინიშნება პერიკაპილარული სივრცის და კუნძულის ძლიერი ინფილტრაცია მაკროფაგებით, პლაზმოციტებით, ფიბრობლასტებით (სურ. 13). გვხვდება ერთეული ლიმფოციტებიც. განსაკუთრებით ყურადღებას იქცევს მაკროფაგები. მაკროფაგებს აქვთ სფერული ფორმა, ბირთვი უფრო ხშირად წარგრძელებულია, ზოგჯერ მრგვალი, ციტოპლაზმა მარცვლოვანია. კარგად არის განვითარებული მარცვლოვანი ენდოპლაზმური ბადე. ის ძირითადად შედგება მილაკებისაგან, რომლებზედაც ბევრი რიბოსომაა. დიდ მომწიფებულ მაკროფაგებში მარცვლოვანი ენდოპლაზმური ბადე განსაკუთრებულად კარგად არის განვითარებული, კარგად ჩანს გოლჯის კომპლექსიც, რომელიც წარმოდგენილია ბრტყელი ცისტერნებით და წვრილი ბუშტუკებით. ასეთ მაკროფაგებში ზოგჯერ ჩანს კონტაქტი გრანულარულ და აგრანულარულ ენდოპლაზმურ ბადეებს შორის. ციტოპლაზმაში სხვადასხვა ზომის და სიმკვრივის ლიზოსომებია. მაკროფაგებში ვლინდება ცხიმის წვეთები და დაშლილი უჯრედების ნარჩენები. მაკროფაგებს გააჩნიათ სხვადასხვა ზომის წანაზარდები – ფსევდოპოდიები. მაკროფაგები მოინიშნება რნმ-ის წინამორბედით. მაკროფაგები  $H^3$ -თიმიდინით არ მოინიშნებიან (სურ. 14).

ექსპერიმენტის ერთი თვის ვადაზე მსუბუქი მიმდინარეობის ალოქსანური დიაბეტის დროს განსაკუთრებით ბევრია დაბალდიფერენცირებული და ახალგაზრდა ფიბრობლასტები. მომწიფებული ფიბრობლასტები იშვიათად გვხვდება. დაბალდიფერენცირებულ ფიბრობლასტებს აქვთ მრგვალი ბირთვი და შედარებით მარტივი ორგანიზაცია. პროლიფერაციის ადრეულ სტადიაზე ფიბრობლასტები საშუალო ზომისაა, აქვთ ვარსკვლავისებური მოყვანილობა. მათში მარცვლოვანი ენდოპლაზმური ბადე წარმოდგენილია მცირე მილაკებით და ცისტერნებით, მრავლად გვხვდება რიბოსომები და პოლისომები, მიტოქონდრიები განსხვავებული ზომისაა. დაბალდიფერენცირებულ ფიბრობლასტებში გოლჯის კომპლექსი სუსტად არის გამოხატული.

მარცვლოვანი ენდოპლაზმური ბადე წარმოდგენილია მილაკოვანი ცისტერნებით, რომლებიც უჯრედის სიგრძივი ღერძისაკენაა ორიენტირებული. დიდი რაოდენობითაა თავისუფალი რიბოსომები. ყურადღებას იქცევს ვეზიკულები და პინოციტოზური ბუშტუკები. დიდი რაოდენობითაა თავისუფალი მიტოქონდრიები, კრისტების ჩვეულებრივი განლაგებით. ასევე ვლინდება ნათელი მიტოქონდრიები მოკლე კრისტებით. ელექტრონულ-რადიოავტოგრაფიული მეთოდით დაბალდიფერენცირებული და ახალგაზრდა ფიბრობლასტები ინტენსიურად მონიშნება  $H^3$ -თიმიდინით, ერთეული ფიბრობლასტები მონიშნება  $H^3$ -ურიდინზე. მიმედ მიმდინარე პათოლოგიური პროცესის დროს გვხვდება სხვადასხვა სიმწიფის ფიბრობლასტები. დაბალდიფერენცირებული, ახალგაზრდა ფიბრობლასტები ცოტაა. აღინიშნება მწიფე ფიბრობლასტების დიდი რაოდენობა. მწიფე კოლაგენმაპროდუცირებელ ფიბრობლასტებს კარგად აქვთ განვითარებული ენდოპლაზმური ბადე, ის თითქმის იკავებს მთელ ციტოპლაზმას და უჯრედი მოგვაგონებს ღრუბელს. გოლჯის კომპლექსი ნაწილობრივ რედუცირებულია. მარცვლოვანი ენდოპლაზმური ბადის ცისტერნები ხშირად ერწყმიან ციტოპლაზმის მემბრანას. ელექტრონულ - რადიოავტოგრაფიული კვლევით ფიბრობლასტები არ მონიშნება  $H^3$ -თიმიდინზე, თუმცა მკვეთრად მონიშნებიან  $H^3$ -ურიდინზე.

ამ ვადაზე დიდი რაოდენობითაა პლაზმური უჯრედებიც ექსცენტრულად განლაგებული მრგვალი ან ოვალური ბირთვით, მსხვილი ბირთვაკით. ციტოპლაზმაში ვლინდება მიტოქონდრიები, გოლჯის კომპლექსი, ჩანს მარცვლოვანი ენდოპლაზმური ბადის ნიშნები. არსებული პლაზმური უჯრედები არ მონიშნება თიმიდინის წინამორბედით, თუმცა საკმაოდ ინტენსიურია მონიშნა  $H^3$ -ურიდინით.

ექსპერიმენტის დაწყებიდან 1 თვის შემდეგ მსუბუქად მიმდინარე ალოქსანური დიაბეტის დროს გვხვდება მცირე ზომის ლიმფოციტები. ლიმფოციტები ოსმიოფილურია, რაც განაპირობებს ამ პოპულაციის მუქ ფერს. ბირთვები მრგვალია, ბირთვის მემბრანაში აღინიშნება ინვაგინაციები. ბირთვაკები არ ვლინდება, ან მოთავსებულია ექსცენტრულად და ერწყმის ბირთვის ჰეტეროქრომატინის გროვებს. ციტოპლაზმა ოსმიოფილურია და შევსებულია მრავალრიცხოვანი რიბოსომებით. ერთეულ წვრილ მიტოქონდრიებს აქვთ მკვრივი მატრიქსი. მარცვლოვანი ენდოპლაზმური ბადის ცისტერნები არ ჩანს. ელექტრონულ-რადიოავტოგრაფიულმა კვლევამ გვიჩვენა, რომ პატარა

ლიმფოციტების ბირთვები მოინიშნება  $H^3$ -თიმიდინით (სურ. 15). ალოქსანის შეყვანიდან 1 თვის შემდეგ, მძიმედ მიმდინარე პათოლოგიური პროცესისას ჩნდება საშუალო და დიდი ზომის ლიმფოციტები. ელექტრონულ-რადიოავტოგრაფიული კვლევით საშუალო და დიდი ლიმფოციტები მკვეთრად მოინიშნება  $H^3$ -ურიდინით.  $H^3$ -ურიდინი ვლინდება ბირთვსა და ციტოპლაზმაში. ვერცხლის მარცვლები ჯგუფების სახით განლაგებულია ჰეტერო და ეუქრომატინის საზღვარზე. ვერცხლის მარცვლები ციტოპლაზმაში მეტია, ვიდრე ბირთვზე. გვხვდება ასევე მუქი ლიმფოციტები, რომლებიც გარშემორტყმული არიან ნათელი ქობით. ხშირად ასეთი ლიმფოციტები იმყოფებიან მჭიდრო კონტაქტში ენდოკრინულ უჯრედებთან.

ექსპერიმენტის დაწყებიდან 1 თვის შემდეგ  $\alpha$  და  $\delta$  უჯრედები გადანაცვლებულია კუნძულის ცენტრისაკენ (სურ. 16). ნახევრად თხელ ანათალზე უჯრედები დაგრძელებულია. გაზრდილია კონტაქტი  $\alpha$  და  $\delta$  უჯრედებს შორის. კერძოდ, მსუბუქი მიმდინარების ალოქსანური დიაბეტის დროს (გლუკოზა სისხლში 170 მგ/%) პანკრეასის კუნძულების  $\alpha$  უჯრედებში სეკრეტორული გრანულების რაოდენობა და შედგების ინტენსიობა დიდია, მაშინ როდესაც მძიმედ მიმდინარე ალოქსანური დიაბეტის დროს (გლუკოზა სისხლში 250 მგ%) სეკრეტორული გრანულების რაოდენობა შეუცვლელია ან უმნიშვნელოდ მატულობს. პანკრეასის კუნძულების  $\alpha$  ტიპის უჯრედები ძირითადად გვხვდება კუნძულის პერიფერიულ ნაწილში, მაგრამ ზოგი მათგანი გადანაცვლებულია ცენტრისაკენ. ელექტრონულ მიკროსკოპული კვლევით  $\alpha$  უჯრედებს აქვთ ოვალური ან პოლიგონალური ფორმა. უჯრედების ციტოპლაზმა დაბალი ელექტრონული სიმკვრივისაა, უჯრედშიდა ორგანულების სიმცირის გამო. მარცვლოვანი ენდოპლაზმური ბადე წარმოდგენილია მცირერიცხოვანი ცისტერნებით, რომლებზედაც რიბოსომები იშვიათადაა მიმაგრებული. ციტოპლაზმაში გვხვდება თავისუფალი რიბოსომები და პოლირიბოსომები. ციტოპლაზმის უმნიშვნელო ნაწილი უკავია გოლჯის კომპლექსს. გოლჯის კომპლექსი წარმოდგენილია ცისტერნებით, მცირე ზომის ვეზიკულებით და ფორმირებადი სეკრეტორული გრანულებით, რომლებიც დაბალი ელექტრონული სიმკვრივისაა. მიტოქონდრიები ცოტაა, პატარა ზომის, აქვთ ამოდრეკილი მთვარისებრი ფორმა, კრისტების რაოდენობა მცირეა და თვით მიტოქონდრიები გაბნეულია მთელ ციტოპლაზმაში. სეკრეტორული გრანულები სფერული

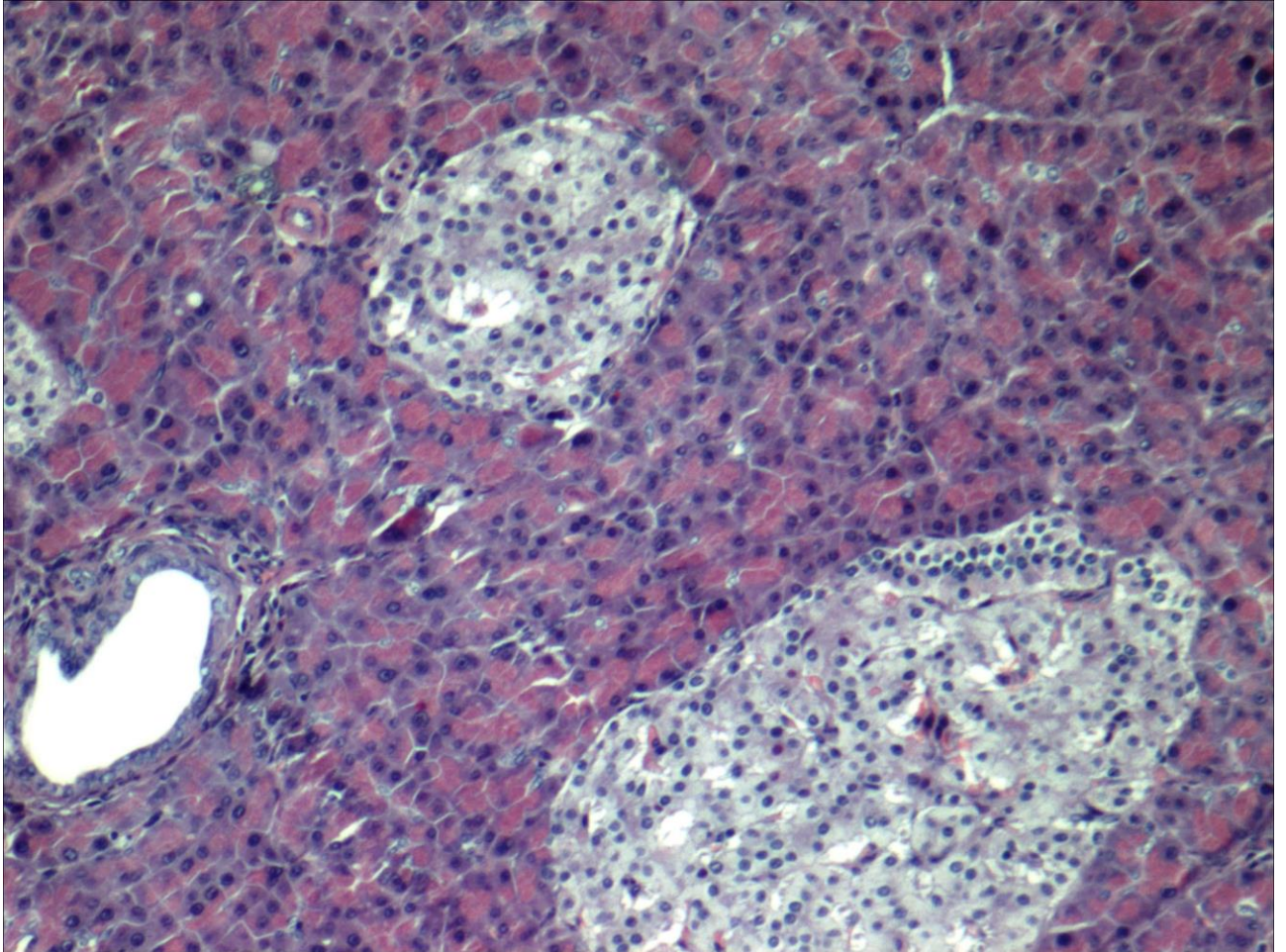
ფორმისაა და დაფარულია უწყვეტი სამშრიანი მემბრანით. უჯრედების შიგთავსი მაღალი ელექტრონული სიმკვრივისაა ოსმიოფილობის გამო, ბევრია ჰიპერგრანულირებული  $\alpha$  უჯრედი. სეკრეტორული გრანულები თავისი სიმრავლის გამო ავსებენ მთელ ციტოპლაზმას. ასეთი  $\alpha$  უჯრედების რაოდენობა მატულობს პროცესის სიმძიმის პროპორციულად (გლუკოზა სისხლში 250 მგ%-ზე მეტი).

ექსპერიმენტის დაწყებიდან 1 თვის შემდეგ პანკრეასის კუნძულების  $\delta$  უჯრედები უსწორმასწორო ან პოლიგონალური ფორმისაა, ზოგი კუნძულის ცენტრშია, ზოგი კი მცირე რაოდენობით პერიფერიაზე. მომატებულია მათი შეხების ზედაპირი პანკრეასის კუნძულების  $\alpha$  და  $\beta$  უჯრედებთან. ელექტრონულ-მიკროსკოპული კვლევის საფუძველზე  $\delta$  უჯრედების ბირთვი დიდია, მასში ქრომატინი თანაბრად არის გადანაწილებული. გვხვდება უბნები, სადაც სჭარბობს ეუქრომატინი. მარცვლოვანი ენდოპლაზმური ბადე მცირე რაოდენობითაა წარმოდგენილი. ორგანელები ხშირად პოლარულად არის განლაგებული. მრავალრიცხოვანი სეკრეტორული გრანულები მოქცეულია სისხლძარღვოვანი პოლუსისაკენ. გოლჯის კომპლექსი კარგად არის განვითარებული და წარმოდგენილია მოკლე ცისტერნებით და მრავალრიცხოვანი ვეზიკულებით. გოლჯის კომპლექსის მახლობლად ხშირად გვხვდება ფორმირებადი-სეკრეტორული გრანულები. მიტოქონდრიები მცირე რაოდენობით შეიცავს წვრილ, მომრგვალო-ოვალური, ზოგჯერ არასწორი ფორმის კრისტებს. იშვიათად გვხვდება სეკრეტორული გრანულები-მრგვალი, ოვალური ფორმის, მკვეთრად შემოსაზღვრული მემბრანით, რომელიც ადგილ-ადგილ წყვეტილია. მემბრანის წყვეტილ ადგილებში გრანულების შიგთავსი უშუალო კონტაქტშია ჰიალოპლაზმასთან.  $\delta$  უჯრედების გრანულების შიგთავსის სიმკვრივე  $\alpha$  და  $\beta$  უჯრედების გრანულების შიგთავსის სიმკვრივეზე დაბალია. უჯრედების გრანულების სიმკვრივე ერთი და იგივე უჯრედშიც კი შეიძლება სხვადასხვა იყოს. გრანულების შიგთავსსა და მათ გარსს შორის სივრცე იმდენად მცირეა, რომ ელექტრონოგრაფიაზე არც კი ჩანს. პანკრეასის კუნძულების  $\delta$  უჯრედებში ალოქსანური დიაბეტის მსუბუქი მიმდინარეობის დროს (გლუკოზა სისხლში 170 მგ%-ზე მეტი), გრანულების რაოდენობა უმნიშვნელოდ მომატებულია, მაშინ როდესაც ალოქსანური დიაბეტის მძიმე

მიმდინარეობის დროს (გლუკოზა სისხლში 250 მგ/%-ზე მეტი) მკვეთრად  
მატულობს.

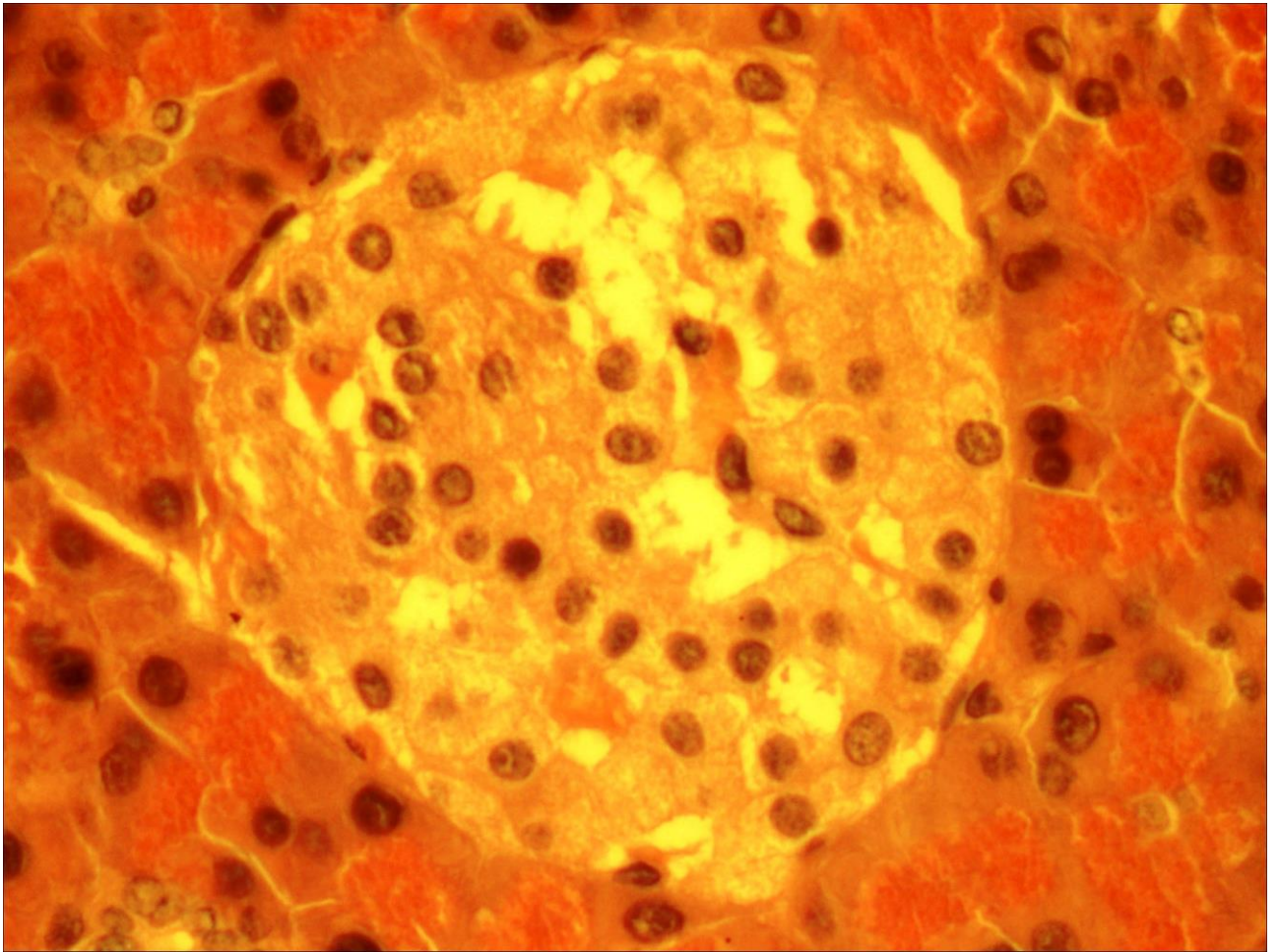
# დანართი 1

სურათები

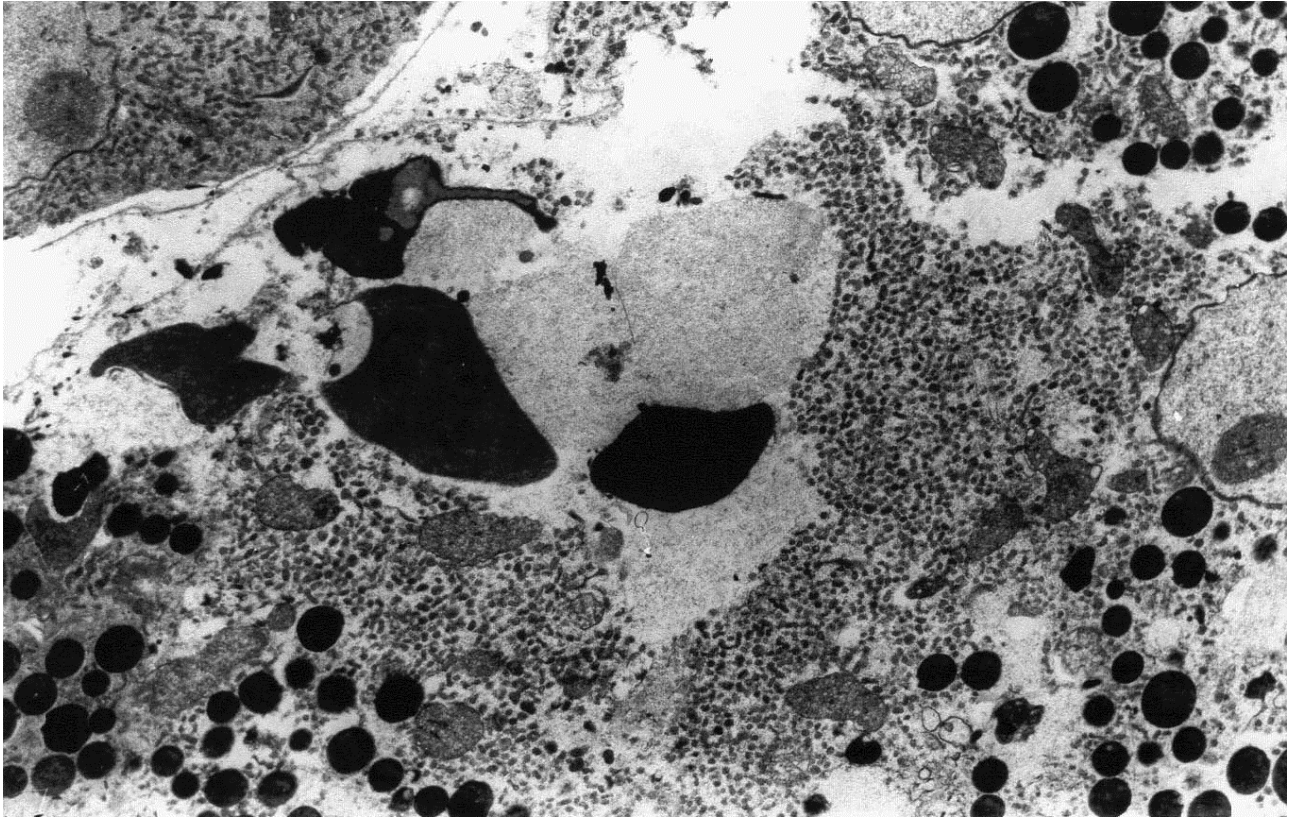


**სურ. 1.** ალოქსანური დიაბეტი. ვირთაგვას პანკრეასი ალოქსანის შეყვანიდან 1 თვის შემდეგ. პანკრეასის კუნძულები. ზოგი კუნძული ატროფირებულია, ზოგი ჰიპერტროფირებული. ნაწილი კუნძულებისა შეიცავს ნეკროზულ კერებს, გარშემორტყმულს შემაერთებელქსოვილოვანი კაფსულით. ჰემატოქსილინ ეოზინი X20.

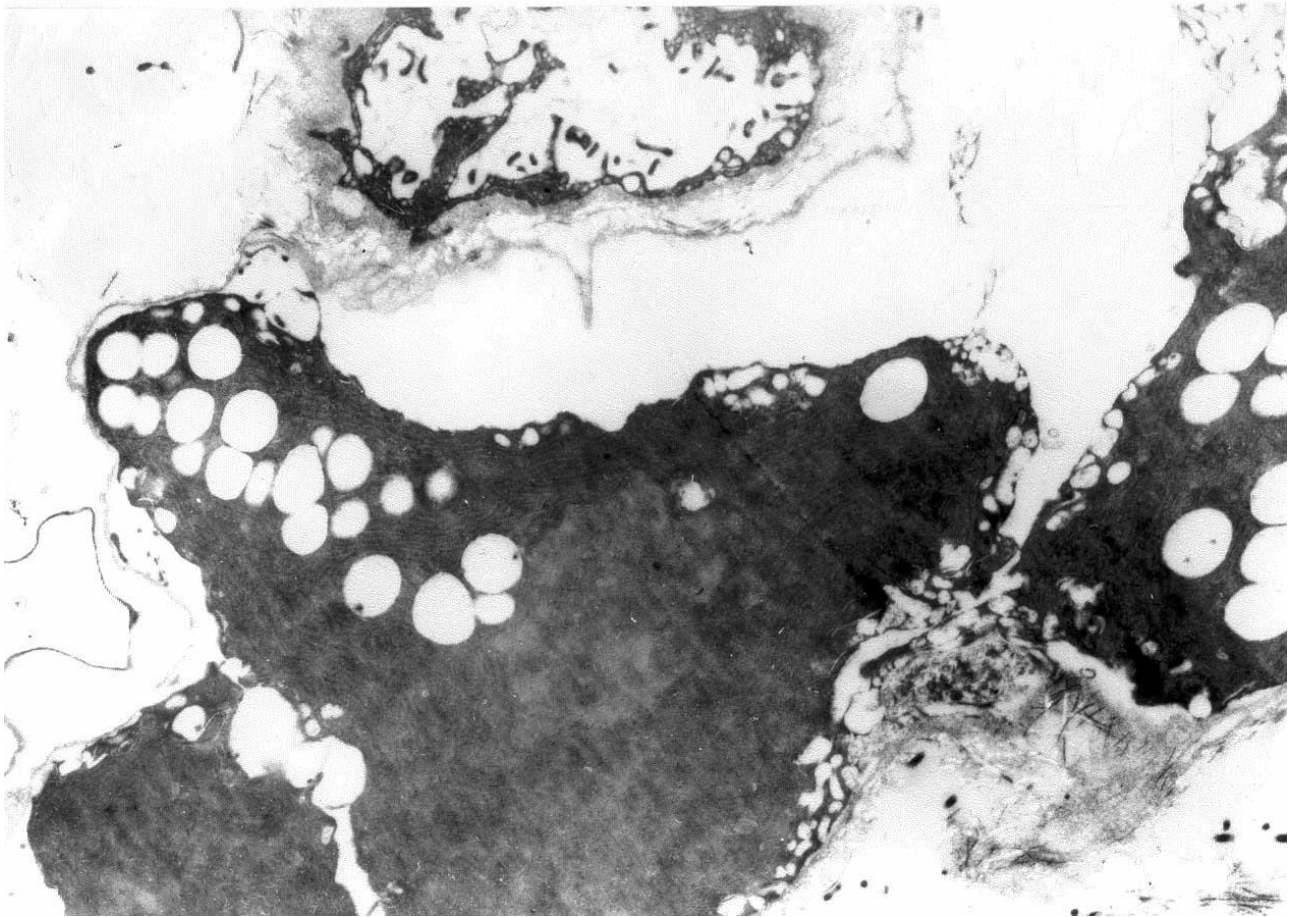




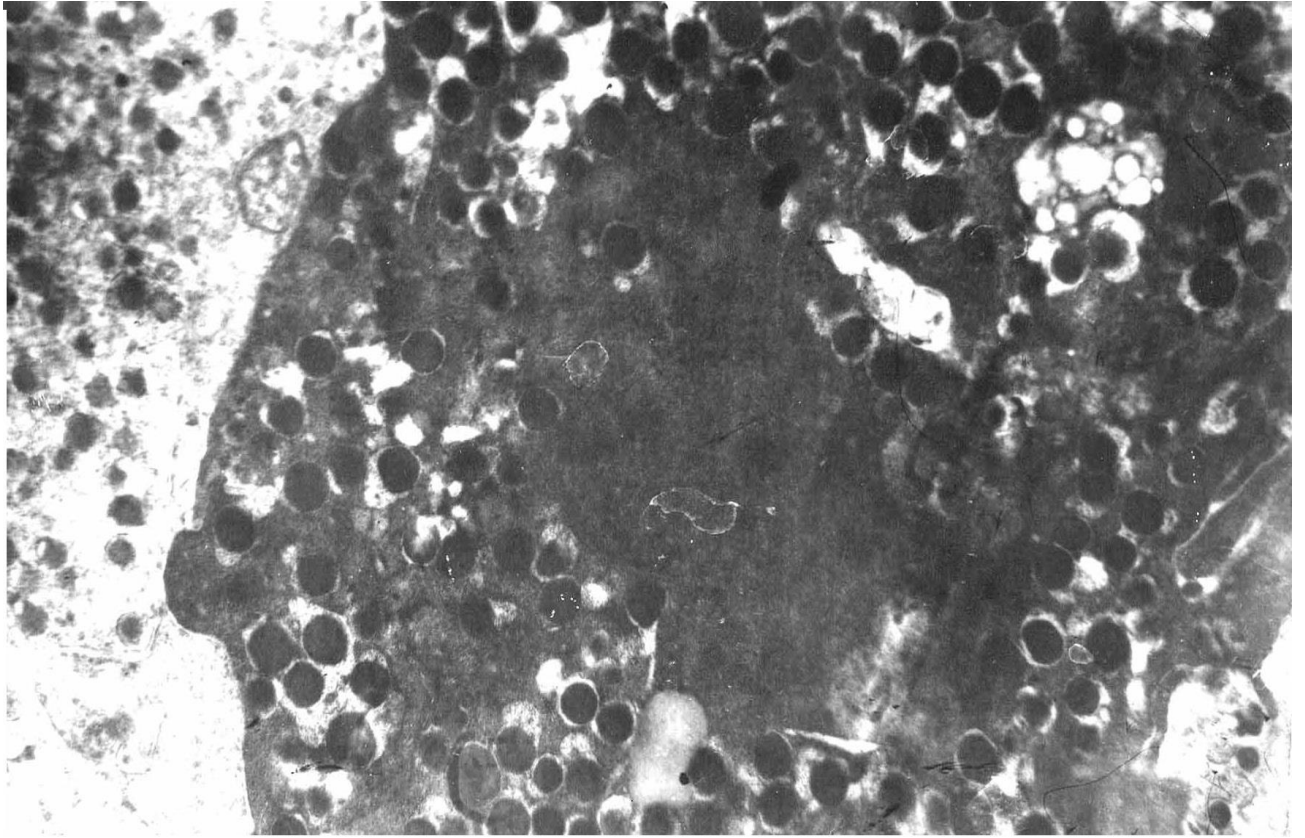
**სურ. 2.** ალოქსანური დიაბეტი. ვირთაგვას პანკრეასი ალოქსანის შეყვანიდან 1 თვის შემდეგ. პანკრეასის კუნძული. აღინიშნება  $\beta$ -უჯრედების ნეკროზი. ჰმატოქსილინ ეოზინი X40.



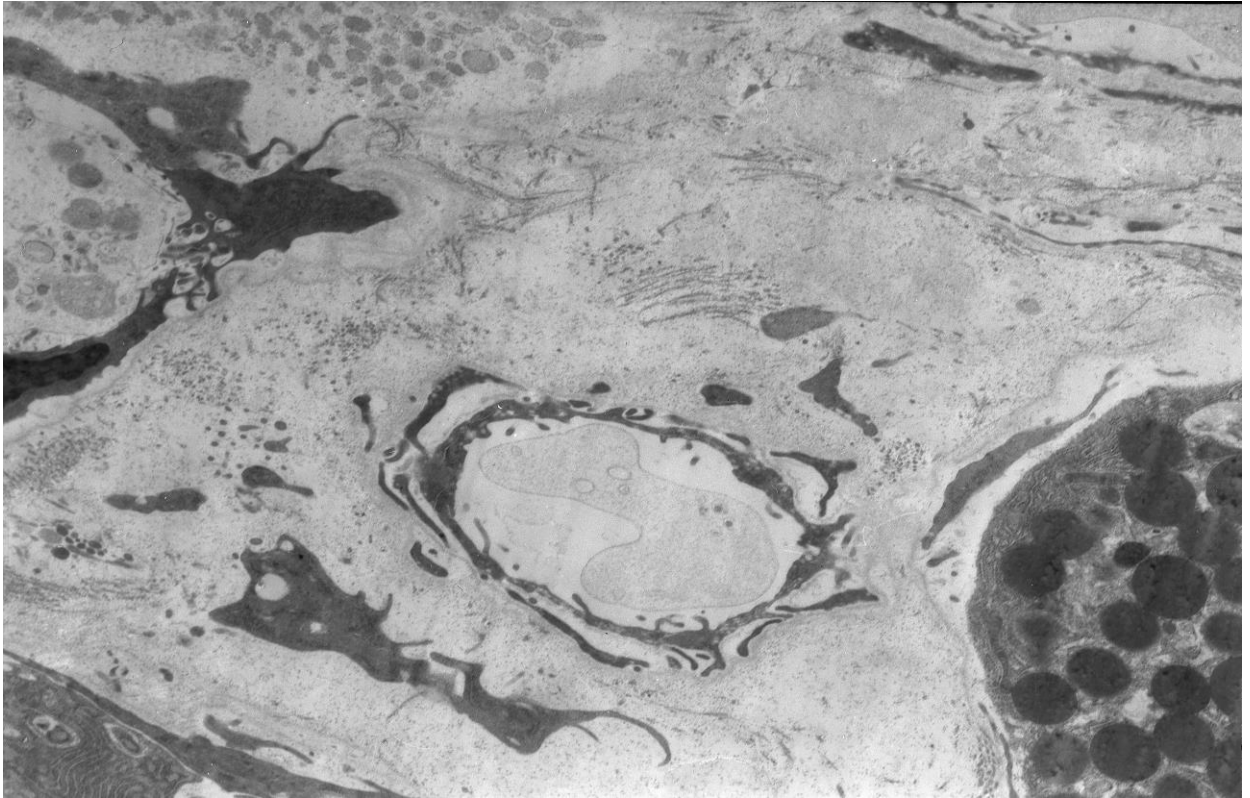
**სურ. 3.** ალოქსანური დიაბეტი. ვირთაგვას პანკრეასი ალოქსანის შეყვანიდან 1 თვის შემდეგ. პანკრეასის კუნძული. დიდი ნეკროზული კერები. ელექტრონული მიკროსკოპია X9000.



**სურ. 4.** ალოქსანური დიაბეტი. ვირთაგვას პანკრეასი ალოქსანის შეყვანიდან 1 თვის შემდეგ. პანკრეასის კუნძული. დიდი რაოდენობითაა აპოპტოზური უჯრედები. ელექტრონული მიკროსკოპია X12000.

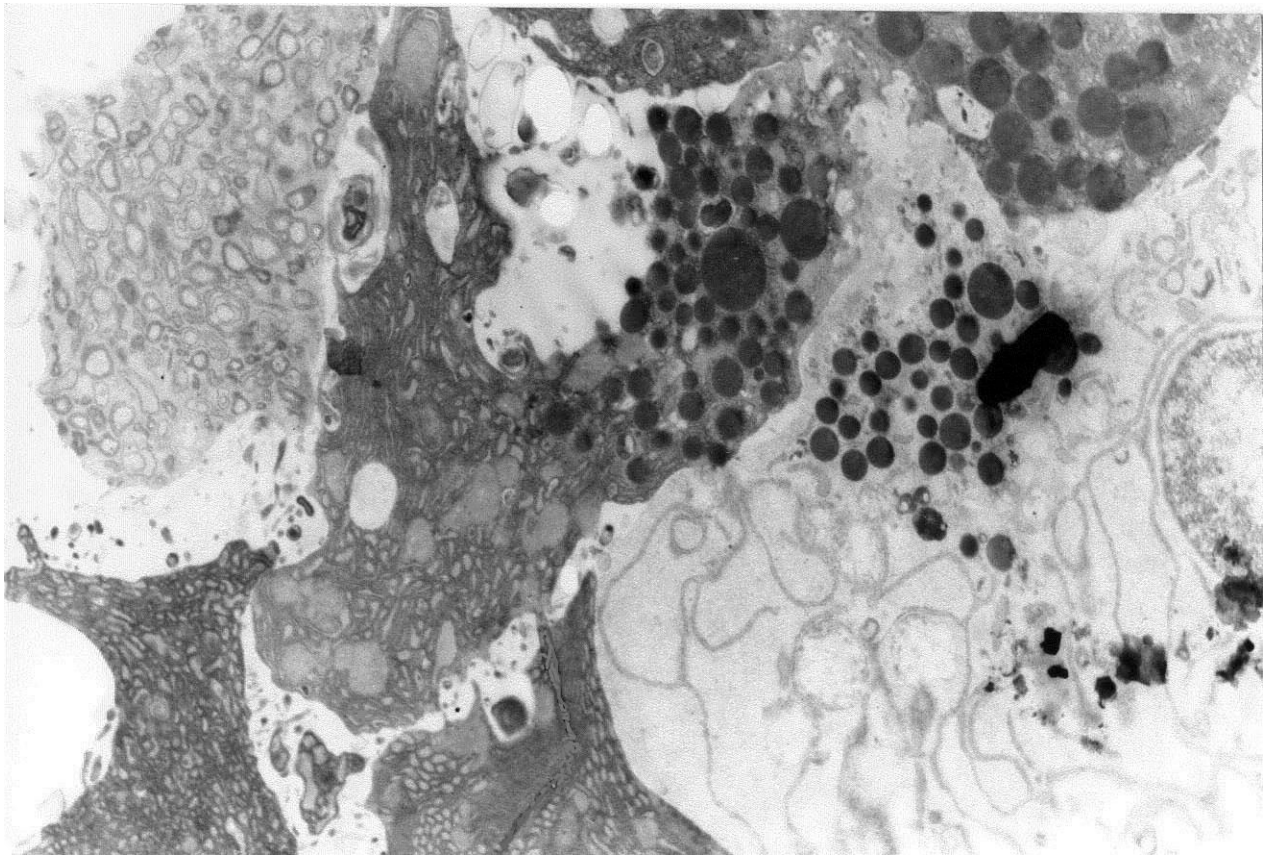


**სურ. 5.** ალოქსანური დიაბეტი. ვირთაგვას პანკრეასი ალოქსანის შეყვანიდან 1 თვის შემდეგ. პანკრეასის კუნძული.  $\beta$ -უჯრედში მწიფე სეკრეტორული გრანულები.  $\beta$ -უჯრედები განიცდიან ძლიერ ვაკუოლიზაციას, დეგრანულაციას. ელექტრონული მიკროსკოპია X10000.

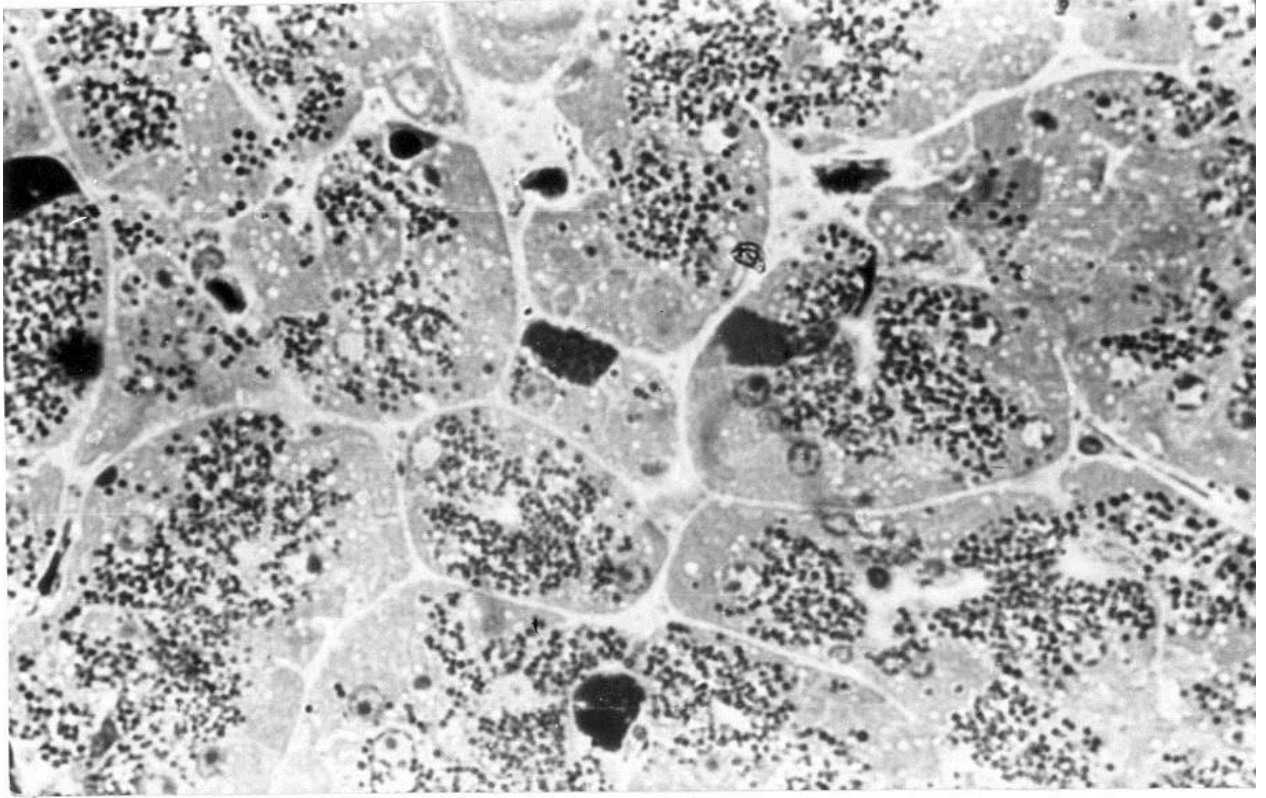


**სურ. 6.** ალოქსანური დიაბეტი. ვირთაგვას პანკრეასი ალოქსანის შეყვანიდან 1 თვის შემდეგ. პანკრეასის კუნძული. ზოგიერთი კუნძულის კაპილარებს გორგლის მოყვანილობა აქვს. შემაერთებული ქსოვილის რაოდენობა მცირეა. ელექტრონული მიკროსკოპია X9000.

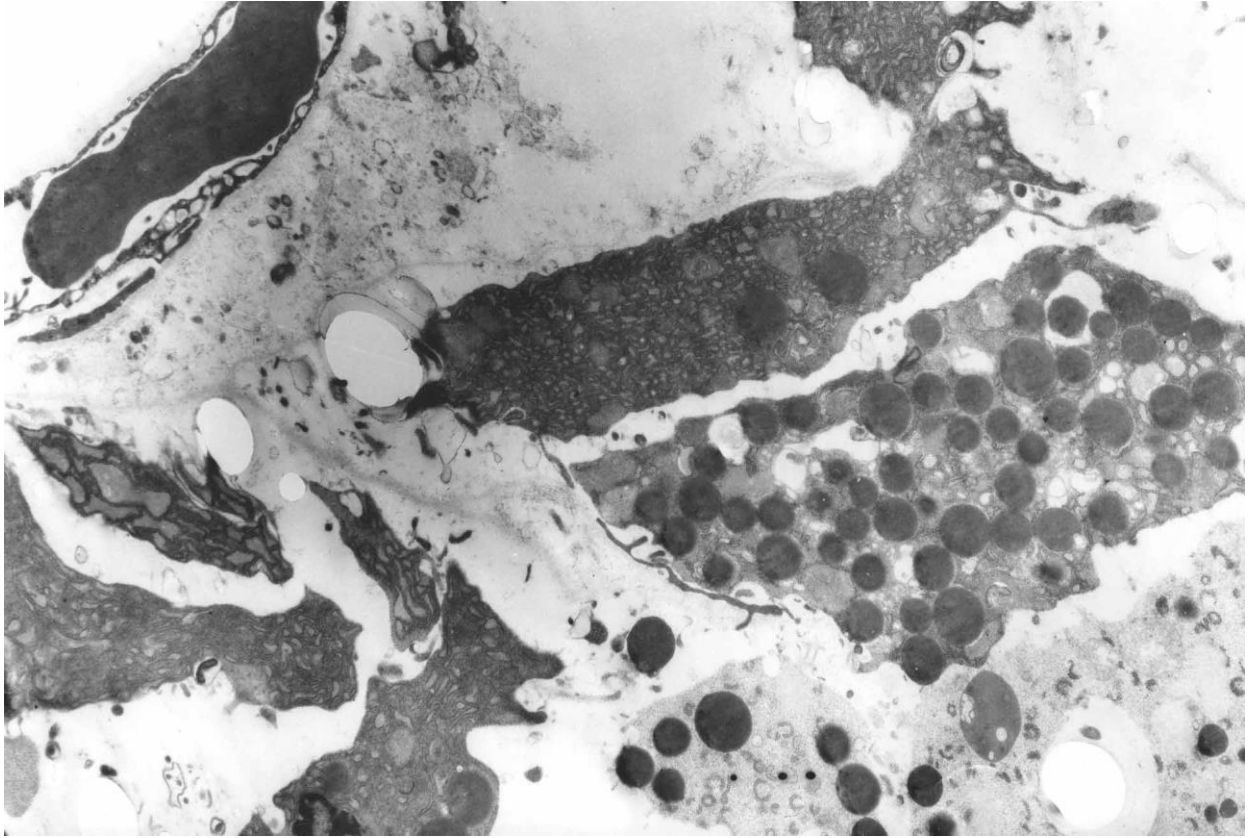




**სურ. 7.** ალოქსანური დიაბეტი. ვირთაგვების პანკრეასი ალოქსანის შეყვანიდან 1 თვის შემდეგ. პანკრეასის კუნძული. სეკრეტორული გრანულების დიდი რაოდენობა უახლოვდება ციტოპლაზმურ მემბრანას. სეკრეტორული გრანულების შიგთავსი უჯრედშია სივრცეშია. ზოგიერთ ადგილას ჩანს ციტოპლაზმური ბადის გრძელი შვერილები X6000.

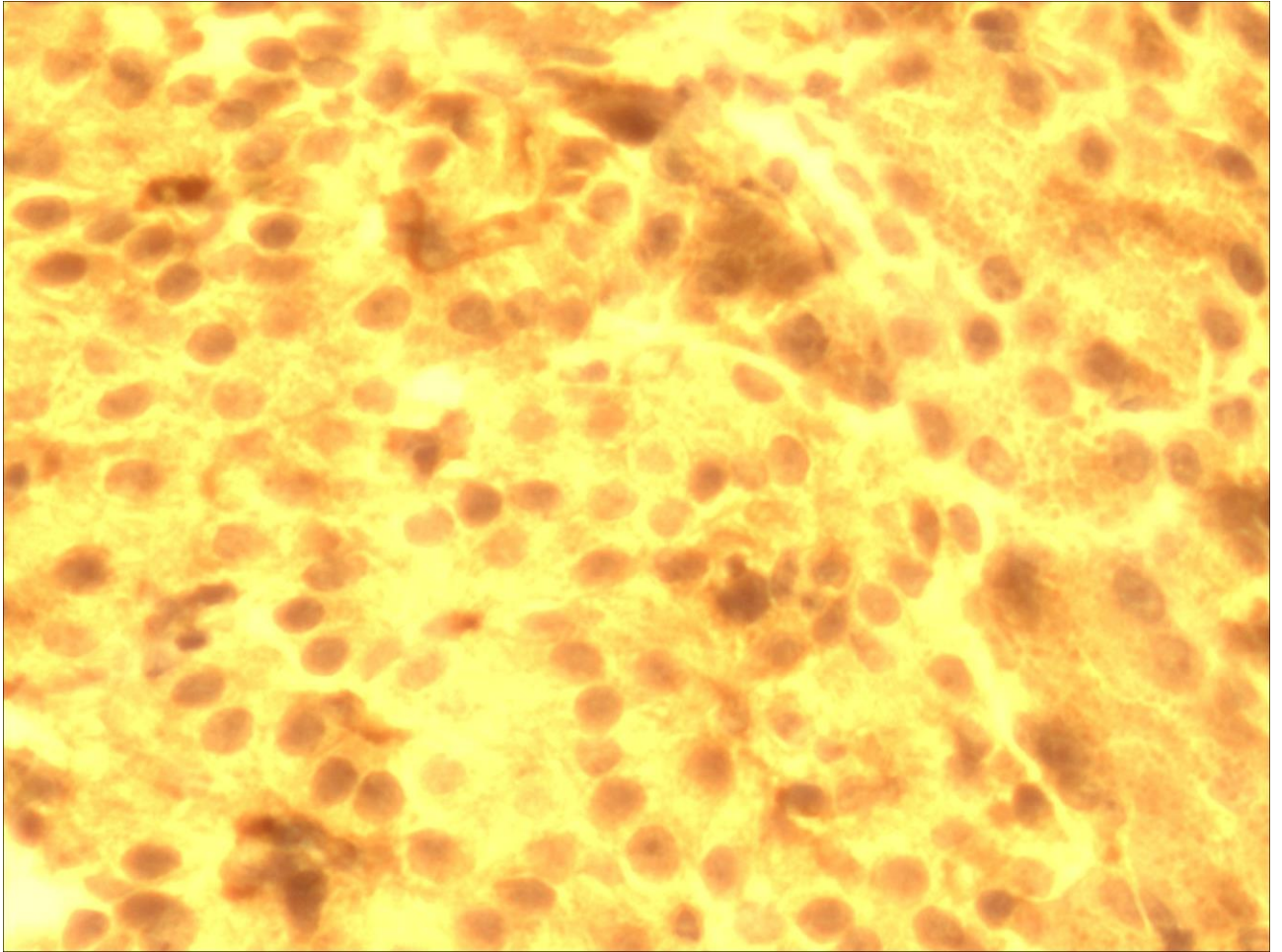


**სურ. 8.** ალოქსანური დიაბეტი ვირთაგვას პანკრეასი. ალოქსანის შეყვანიდან 1 თვის შემდეგ. გარდამავალი ტიპის უჯრედები. ნაწილი ამ უჯრედებისა მოთავსებულია პანკრეასის სადინრებთან, ნაწილი კი იმყოფება აცინუსებთან ახლოს, თუმცა კი ზღვარი აცინარულ უჯრედებსა და ამ უჯრედებს შორის მკვეთრად არის შენარჩუნებული. ელექტრონული-რადიაგნოზოგრაფია. ნახევარად თხელი ანათაღი X1500.

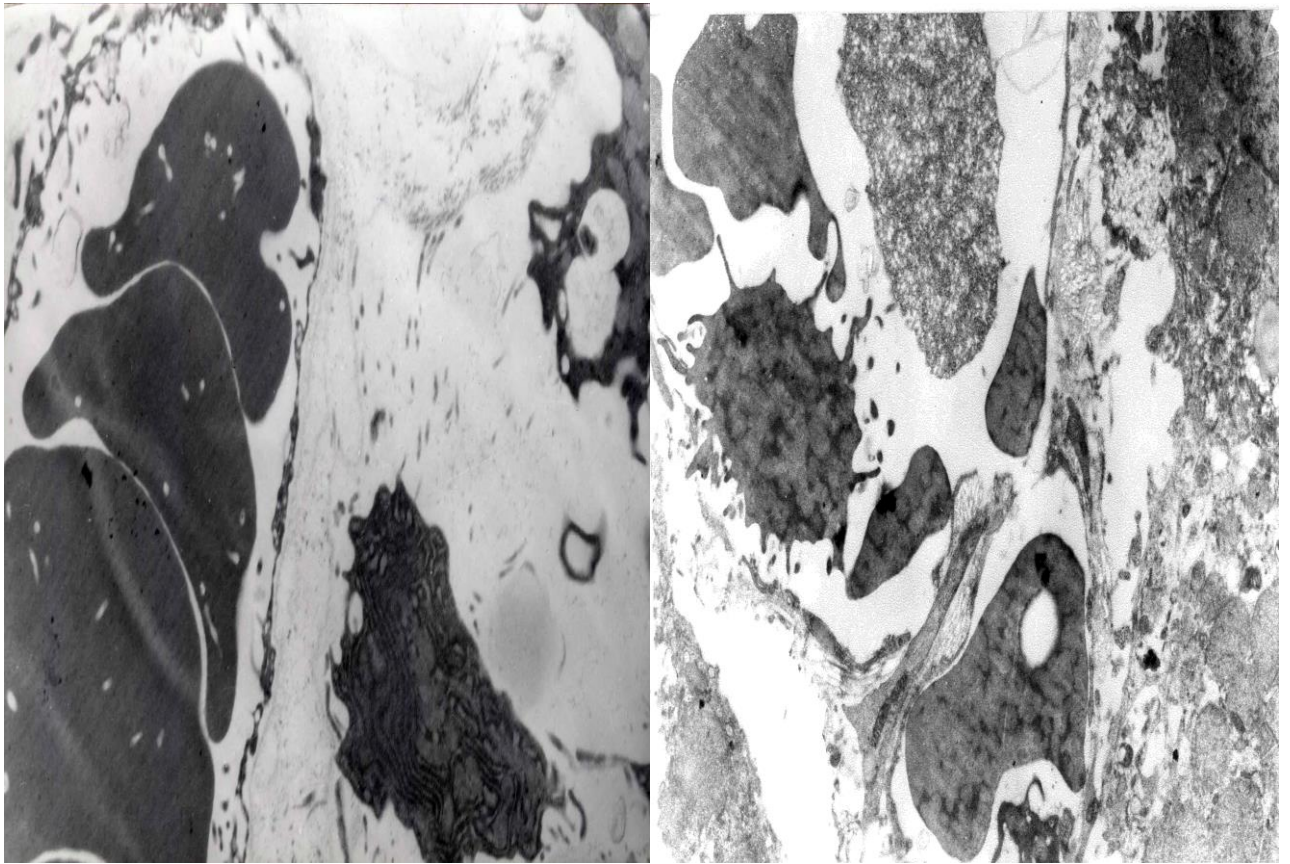


**სურ. 9.** ალოქსანური დიაბეტი. ვირთაგვას პანკრეასი. ალოქსანის შეყვანიდან 1 თვის შემდეგ. პანკრეასის კუნძული. სინუსოიდების ენდოთელის პლაზმოლემა გაფაშრებულია, მემბრანები დაშლილი. ადგილი აქვს პლაზმოლისს. ზოგ შემთხვევაში მემბრანის ნაგლეჯები ჩანს კაპილარის სანათურში. ელექტრონული მიკროსკოპია X6000.

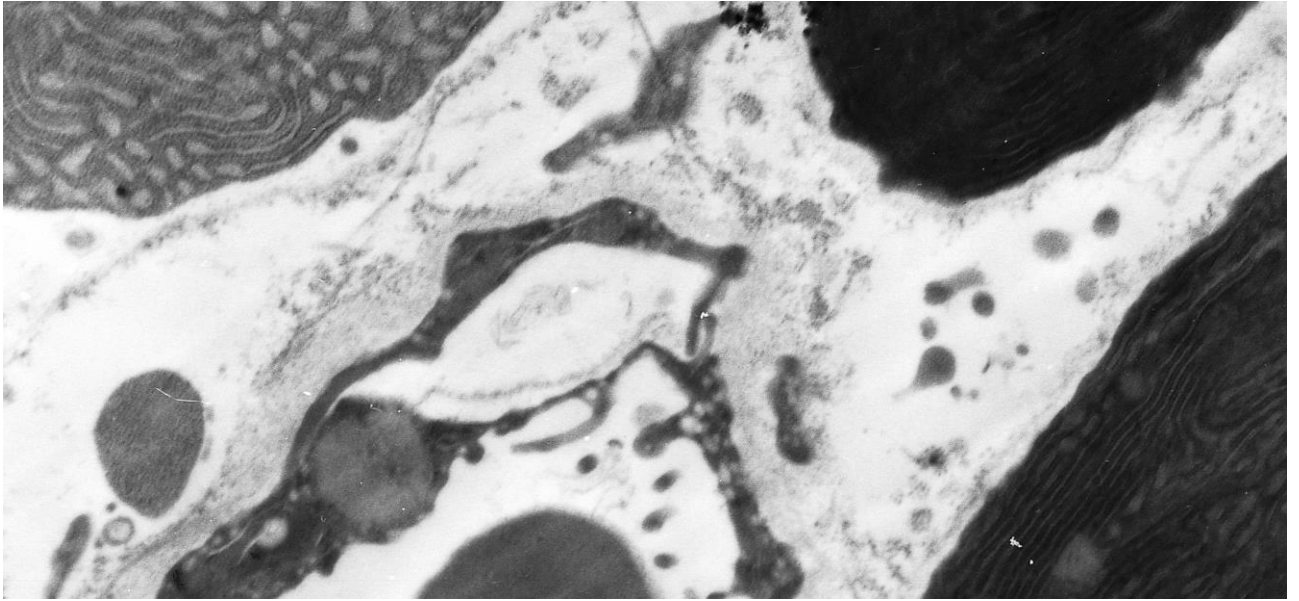




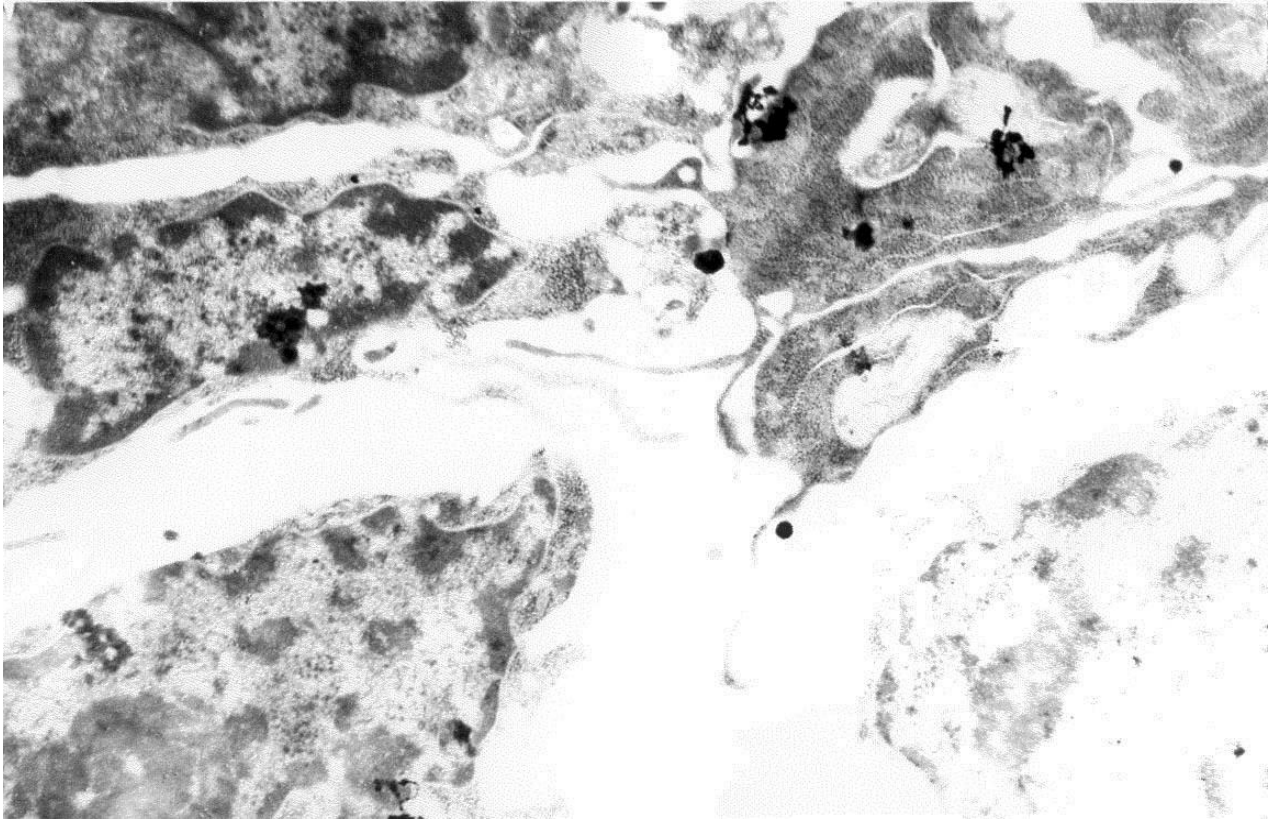
**სურ. 10.** ალოქსანური დიაბეტი. დაავადებული ვირთაგვას პანკრეასი ალოქსანის შეყვანიდან 1 თვის შემდეგ. პანკრეასში აღინიშნება სუსტი ექსპრესია CD-34-ზე. იმუნოჰისტოქიმია X40.



**სურ. 11.** ალოქსანური დიაბეტი. ვირთაგვას პანკრეასი ალოქსანის შეყვანიდან 1 თვის შემდეგ. პანკრეასის კუნძული. ზოგიერთი კაპილარი საესეა ფორმიანი ელემენტებით. ენდოთელი ჩამოფცქვნილია, ფენესტრირებული, ლუმინარული ზედაპირი გადასწორებულია, ზოგიერთ ადგილას აღინიშნება წერტილოვანი ჩახეხვები. პინოციტოზი არ ჩანს. ელექტრონული მიკროსკოპია X6000.

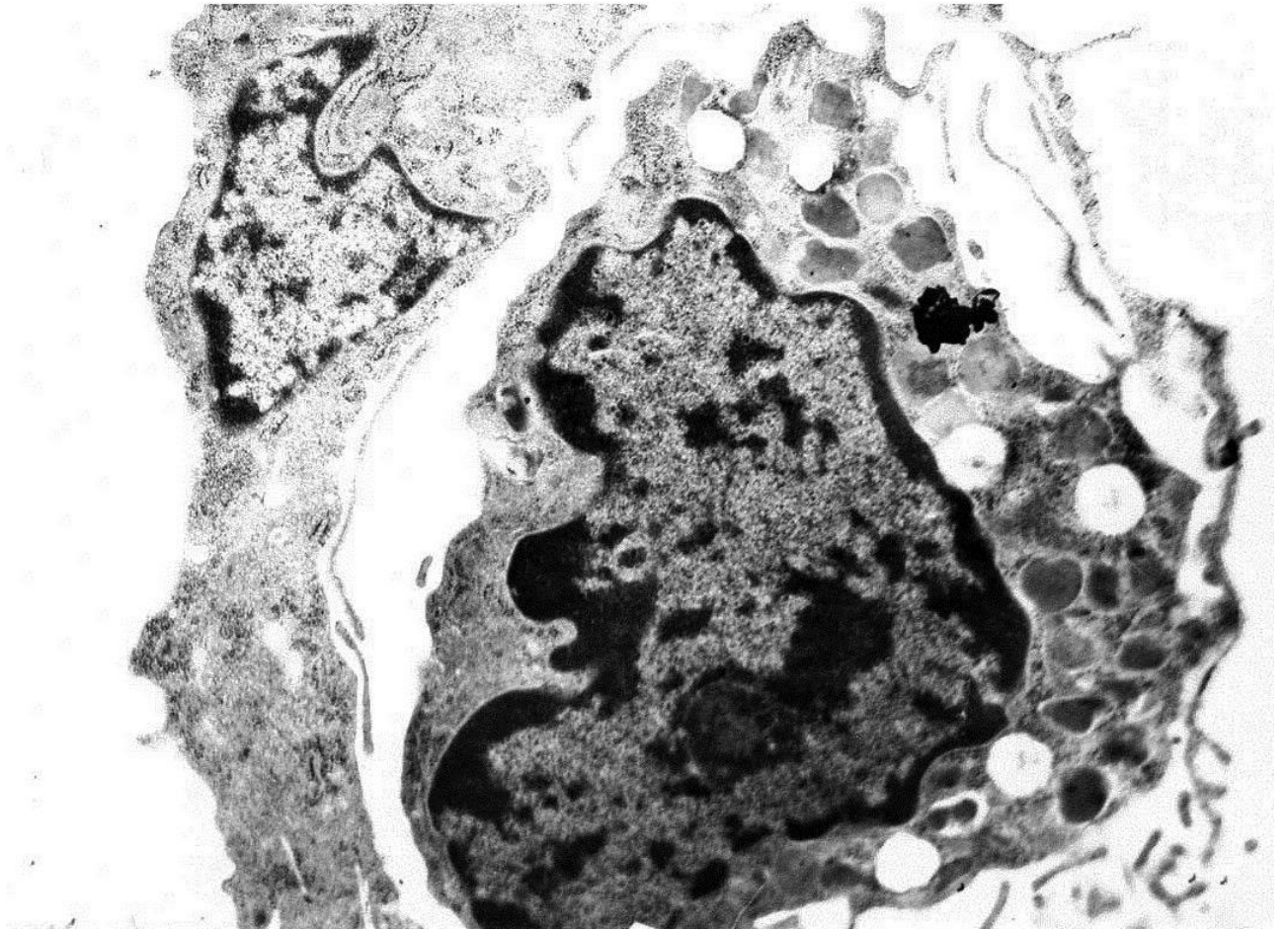


**სურ. 12.** ალოქსანური დიაბეტი. ვირთაგვას პანკრეასი ალოქსანის შეყვანიდან 1 თვის შემდეგ. პანკრეასის კუნძული. ერთეული ენდოთელიოციტები მონიშნება  $H^3$ -ურიდინზე. ელექტრონული რადიოავტოგრაფია X6000.

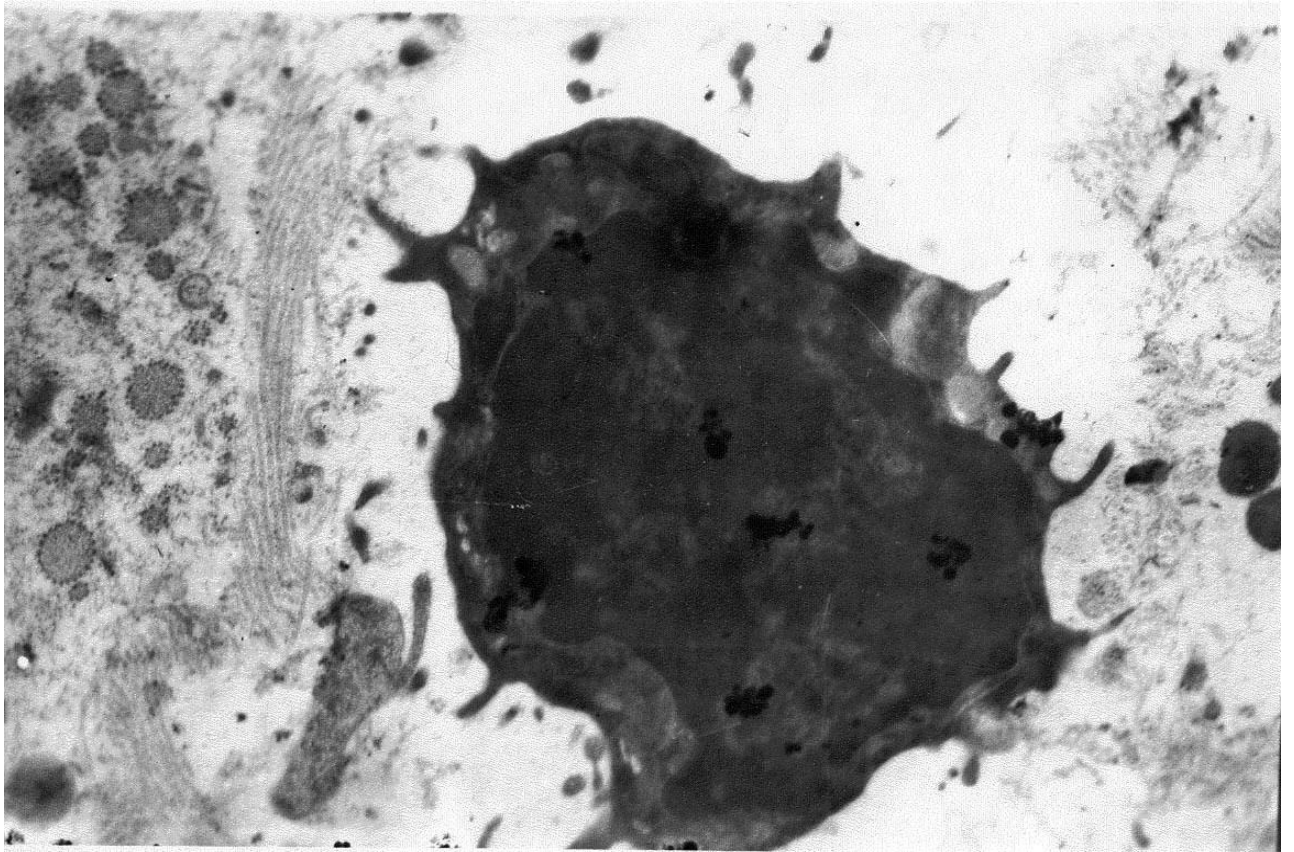


**სურ. 13.** ალოქსანური დიაბეტი. ვირთაგვების პანკრეასი ალოქსანის შეყვანიდან 1 თვის შემდეგ. პანკრეასის კუნძული. აღინიშნება პერიკაპილარული სივრცის და კუნძულის ძლიერი ინფილტრაცია მაკროფაგებით, პლაზმოციტებით, ფიბრობლასტებით. ელექტრონული მიკროსკოპია X6000.

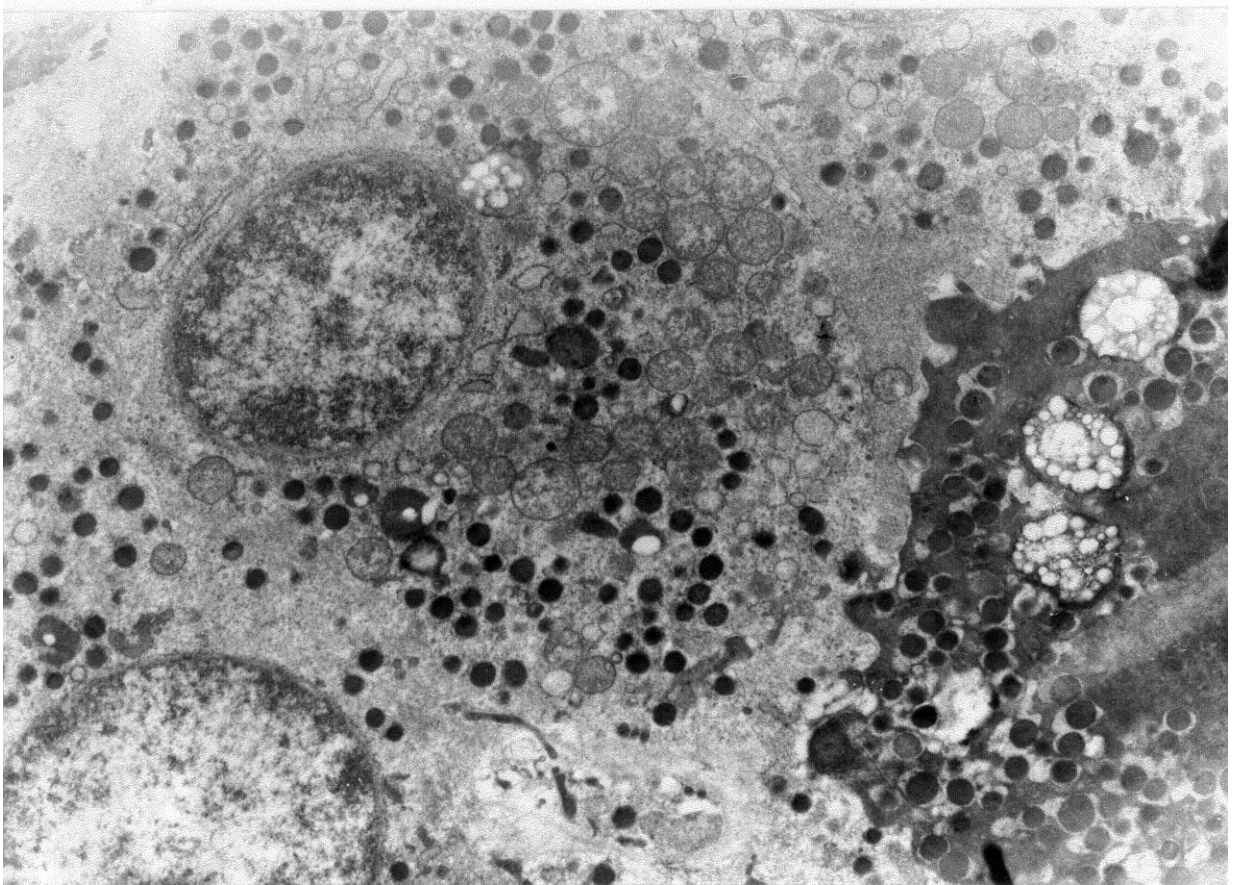




**სურ. 14.** ალოქსანური დიაბეტი. ვირთაგვების პანკრეასი ალოქსანის შეყვანიდან 1 თვის შემდეგ. პანკრეასის კუნძული. მაკროფაგი მკვეთრად მონიშნება  $H^3$ -ურიდინზე. ელექტრონული რადიოავტოგრაფია X9000.



**სურ. 15.** ალექსანური დიაბეტი. ვირთავვას პანკრეასი ალექსანის შეყვანიდან 1 თვის შემდეგ. პანკრეასის კუნძული. ლიმფოციტის ბირთვი მონიშნება  $H^3$ -თიმიდინით. ელექტრონული რადიოავტოგრაფია X9000.



**სურ. 16.** ალოქსანური დიაბეტი. ვირთაგვას პანკრეასი ალოქსანის შეყვანიდან 1 თვის შემდეგ. პანკრეასის კუნძული.  $\alpha$  და  $\delta$  უჯრედები გადანაცვლებულია კუნძულის ცენტრისაკენ. პანკრეასის კუნძულის  $\alpha$  უჯრედებში სეკრეტორული გრანულების რაოდენობა დიდია. ელექტრონული მიკროსკოპია X6000.

## მორფოლოგიური ცვლილებები ვირთაგვების პანკრეასში ალოქსანური დიაბეტის დროს და პლაფერონის ზემოქმედების შემდეგ

ალოქსანური დიაბეტის დაწყებიდან 1 თვის და პლაფერონის 10 დღიანი კურსის შემდეგ ალოქსან-პლაფერონის ჯგუფის ვირთაგვებში გლუკოზის შემცველობა სისხლში მცირდება 50-60 მგ% ალოქსანურ ჯგუფთან შედარებით, თუმცა კი მეტია საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების გლუკოზის დონესთან. გლუკოზის დონის ცვლილებები სისხლში ექსპერიმენტულ და საკონტროლო ჯგუფებში დამუშავებულია სტატისტიკურად და მოყვანილია ცხრილებში (ცხრ. 1 და 2) (გრაფა 1).

ალოქსან-პლაფერონის ჯგუფში ვირთაგვების წონა ალოქსანურ ჯგუფის ვირთაგვების წონასთან შედარებით შეცვლილი არ არის. პანკრეასის კუნძულებში მნიშვნელოვანი ცვლილებები არ აღინიშნება. ჰისტოლოგიურად კუნძულები სხვადასხვა ზომისაა. ზოგი კუნძული ჰიპერტროფულია, ჰიპერემიულია, ზოგიც ატროფირებული (სურ. 17). რიგი კუნძულების სტრუქტურა დარღვეულია. პანკრეასის კუნძულების  $\beta$ -უჯრედებში ნეკრობიოზული ცვლილებების პარალელურად გვხვდება ერთეული უჯრედები, რომლებშიც აღინიშნება მიტოზები. ვიზუალურად აპოპტოზური უჯრედების რაოდენობა შემცირებულია. ალოქსან-პლაფერონის ჯგუფის ვირთაგვების პანკრეასის კუნძულებში კაპილარების ენდოთელი თხელია, კარგად ფენესტრირებული. პანკრეასის კუნძულებში გვხვდება ბევრი ახლად წარმოქმნილი კაპილარი (სურ. 18). იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის საფუძველზე ალოქსან-პლაფერონის ჯგუფის ვირთაგვების პანკრეასში აღინიშნება CD 34-ის ძლიერი ექსპრესია კუნძულების კაპილარების ენდოთელის ციტოპლაზმაში (სურ. 19). CD 34-ის მიმართ იმუნორეაქტიულობა კუნძულებში და სადინრების მომიჯნავე უჯრედებში მაღალია. ალოქსან-პლაფერონის ჯგუფის ვირთაგვების პანკრეასში CD 34-ის შემცველი პოზიტიური უჯრედები გაბნეულია მთელ პანკრეასში (სურ. 20), მაშინ როდესაც ალოქსანის და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების პანკრეასში CD 34-ის ექსპრესია საკმაოდ შეზღუდულია (სურ. 21).



ალოქსან-პლაფერონის ჯგუფის ვირთაგვების პანკრეასში პერიკაპილარული სივრცე გაგანიერებულია. ფიბროზული ჩანართები მცირე რაოდენობითაა, კოლაგენური ბოჭკოები თხელია. პერიკაპილარულ სივრცეში და მომიჯნავე ქსოვილებში აღინიშნება მაკროფაგების, ლიფოციტების, პლაზმოციტების და ერთეული ფიბრობლასტების ინფილტრაცია. განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს მაკროფაგები, ექსცენტრულად განლაგებული დიდი ბირთვით. ციტოპლაზმაში კარგად ჩანს რიბოსომები, ვაკუოლები, ფაგოციტები, პოლისომები და ლიზოსომები. გრანულარული ენდოპლაზმური ბადე თხელია და წარმოდგენილია ცისტერნებით და ვაკუოლებით, რომლებიც ახლოს არიან ბირთვთან. მაკროფაგებში მიტოქონდრიები დიდი რაოდენობითაა. მაკროფაგები ინტესიურად მოინიშნებიან  $H^3$ -თიმიდინზე და  $H^3$ -ურიდინზე (სურ. 22).

ალოქსან-პლაფერონის ჯგუფის ვირთაგვების პანკრეასში განსაკუთრებულ ყურადღებას იპყრობს გარდამავალი ტიპის  $\beta$ -უჯრედების ნიშან თვისებების შემცველი ერთმანეთისაგან განსხვავებული უჯრედები (სურ. 23). ამ გარდამავალი ტიპის უჯრედებს პანკრეასში აქვთ სხვადასხვა ლოკალიზაცია. ნაწილი ამ უჯრედებისა მოთავსებულია აცინუსებთან ახლოს, თუმცა კი საზღვარი აცინარულ უჯრედებსა და გარდამავალი ტიპის უჯრედებს შორის მკვეთრად არის შენარჩუნებული. ნაწილი უჯრედებისა გვხვდება წილშიდა, ინტერლობულურ და ინტრალობულურ სადინრებთან. წილშიდა სადინრებთან არსებული გარდამავალი ტიპის უჯრედების აპიკალური პოლუსი აღწევს სადინრის სანათურს, უჯრედის ძირითადი მასა კი მოთავსებულია აცინუსის ბაზალურ ნაწილთან. ალოქსან-პლაფერონის ჯგუფის ვირთაგვების პანკრეასში გარდამავალი ტიპის უჯრედები იმყოფებიან დიფერენციაციის და სიმწიფის სხვადასხვა ხარისხში და მდგომარეობაში. იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის საფუძველზე CK 19-ის ექსპრესია აღინიშნება პანკრეასში არსებულ სადინრების ეპითელურ უჯრედების ციტოპლაზმაში (სურ. 24). ანტი CK 19-ზე იღებება წვრილი, ინტერლობულური და ინტრალობულური სადინრების უჯრედები. CK 19-ის ექსპრესია ძირითადად ვლინდება პანკრეასის კუნძულებთან ახლოს მყოფი სადინრების ეპითელური უჯრედების ციტოპლაზმაში. განსაკუთრებით ძლიერი ექსპრესიაა უჯრედის ბაზალურ ნაწილში. CK 19-ის სუსტი ექსპრესია ვლინდება აცინარულ უჯრედებში და თითქმის არ არის კუნძულების უჯრედებში. ინსულინის გრანულების შედგების ინტენსიობა ცვალებადია და ძირითადად

უფრო მკვეთრია კუნძულების ახლოს არსებულ სადინრის ეპითელურ უჯრედებში. ელექტრონოგრაფიაზე ზოგ უჯრედში ინსულინის გრანულების რაოდენობა მცირეა, ზოგიერთ უჯრედებში კი ბევრი და შესაბამისად აღინიშნება ცვალებადი ინტენსიობის შედეგა ანტი ინსულინზე (სურ. 25).

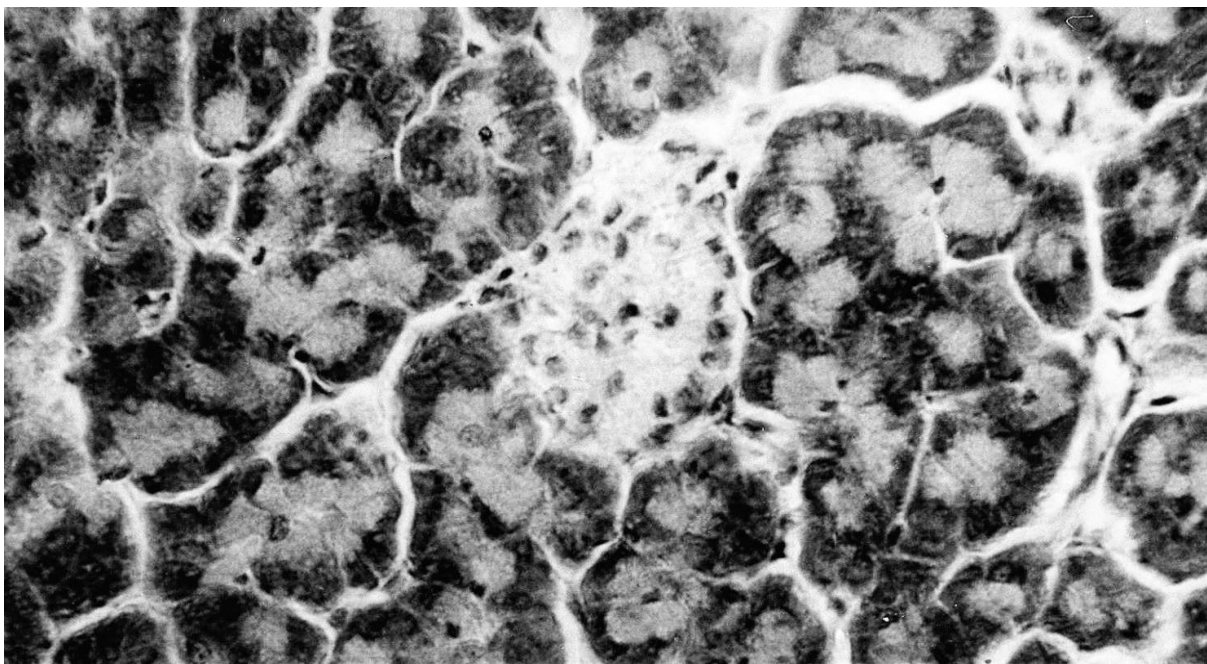
ელექტრონოგრაფიაზე ზოგი გარდამავალი ტიპის უჯრედი შეიცავს აცინარულ და  $\beta$ -უჯრედისათვის დამახასიათებელ ნიშნებს (სურ. 26). ასეთი გარდამავალი ტიპის უჯრედების ერთი პოლუსი მიქცეულია კუნძულისაკენ და შეიცავს  $\beta$ -უჯრედებისათვის დამახასიათებელ გრანულებს მკვეთრად გამოსატყუი გარსით, კერძოთ მკვერივი გულით და ასიმეტრიული ნათელი არშიით. ციტოპლაზმის ეს მონაკვეთი დაბალი ელექტრონული სიმკვერივისაა, ვინაიდან ის თავისუფალია ორგანელებისაგან. მარცვლოვანი ენდოპლაზმური ბადის ცისტერნებს არა აქვთ ეგზოკრინული უჯრედებისათვის დამახასიათებელი პარალელურობა და წარმოდგენილია ვეზიკულებით. მოკლე ცისტერნები ერთმანეთშია გადახლართული, რიბოსომები მცირე რაოდენობითაა. ზოგიერთ უჯრედში მარცვლოვანი ენდოპლაზმური ბადე ვლინდება ჩანართის სახით, სწორედ ამ უბნებში დიდი რაოდენობითაა  $\beta$ -ინსულაციტების გრანულები, მიტოქონდრიები წვრილია, შეიცავს ერთეულ კრისტებს და ნათელ მატრიქს, რაც ასევე დამახასიათებელია  $\beta$ -უჯრედებისათვის. ციტოპლაზმის სხვა უბნებში შენარჩუნებულია მარცვლოვანი ენდოპლაზმური ბადის ცისტერნების პარალელურობა, ამავე დროს მიტოქონდრიები მსხვილი, მომრგვალო-ოვალური ფორმისაა, გააჩნია ელექტრონულად მკვერივი მატრიქსი და მრავალრიცხოვანი კრისტები, აქვე ვლინდება ზიმოგენური გრანულები ე.ი. ყველაფერი ის რაც დამახასიათებელია ეგზოკრინული უჯრედებისათვის (სურ. 27).

ელექტრონოგრაფიაზე ნაწილი უჯრედებისა მოთავსებულია აცინუსებთან ახლოს და შეიცავს პანკრეასის კუნძულების  $\beta$ -უჯრედებისათვის დამახასიათებელ გრანულებს, რომლებიც იმყოფებიან პერინუკლეარულ ზონაში ან კიდევ უჯრედის ერთ ერთ პოლუსთან. ამ უჯრედების ბირთვის გარდამავალი (შუალედური) აგებულება აქვს, კერძოდ ქრომატინის მასაში სჭარბობს ეუქრომატინი. იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის საფუძველზე ალოქსან-პლაფერონის ჯგუფის ვირთაგვების პანკრეასის ერთეული აცინარული უჯრედები იღებება ანტი ინსულინზე. ინსულინის გრანულების შედეგის ინტენსიობა ცვალებადია და ძირითადად უფრო მკვეთრია კუნძულების ახლოს.

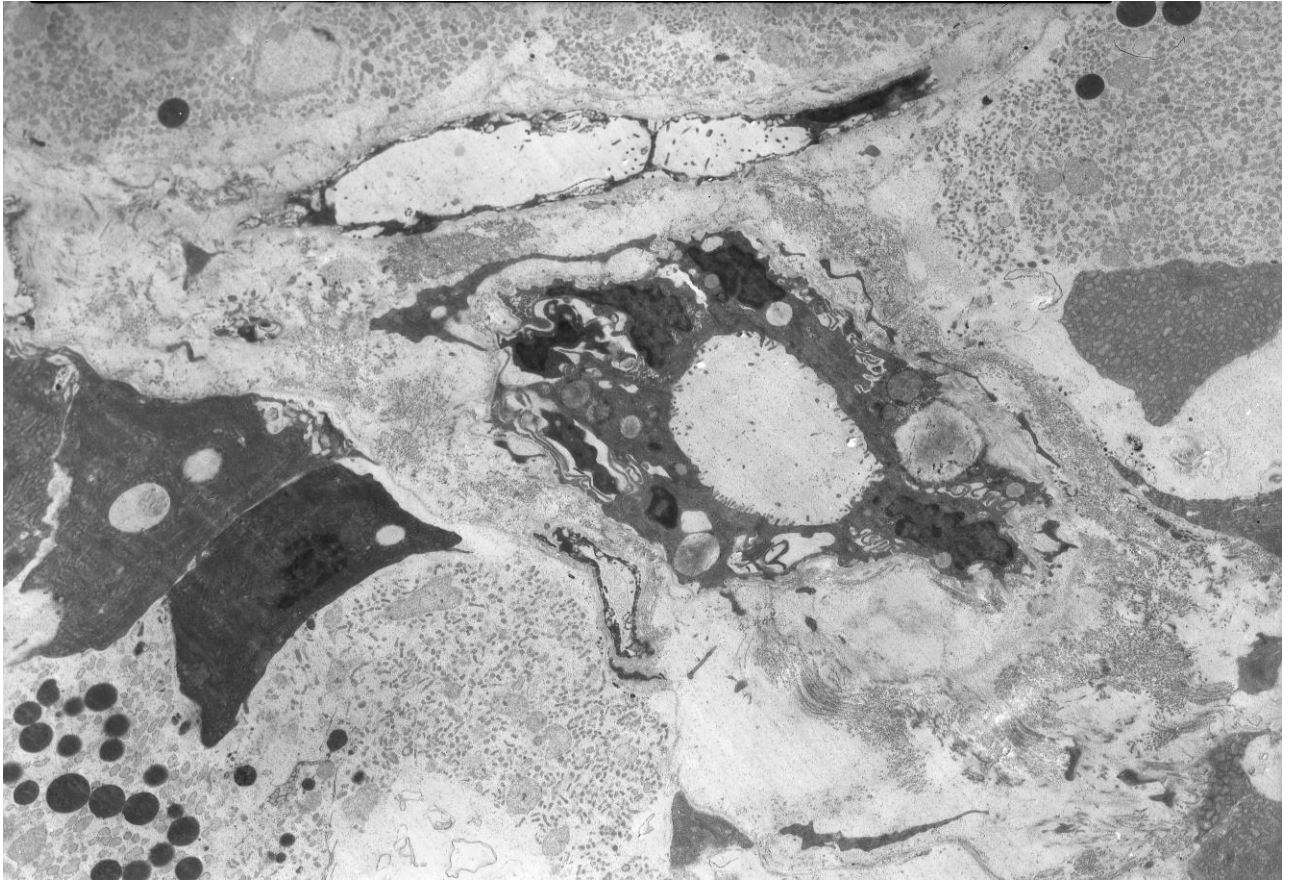
ელექტრონოგრაფიაზე პანკრეასის კუნძულებში ძალიან იშვიათად გვხვდება გარდამავალი ტიპის უჯრედები, რომელიც ერთდროულად შეიცავენ  $\alpha$ -უჯრედებისათვის დამახასიათებელ გლუკაგონის და  $\beta$ -უჯრედებისათვის დამახასიათებელ ერთეულ ინსულინის გრანულებს (სურ. 28).

## დანართი 2

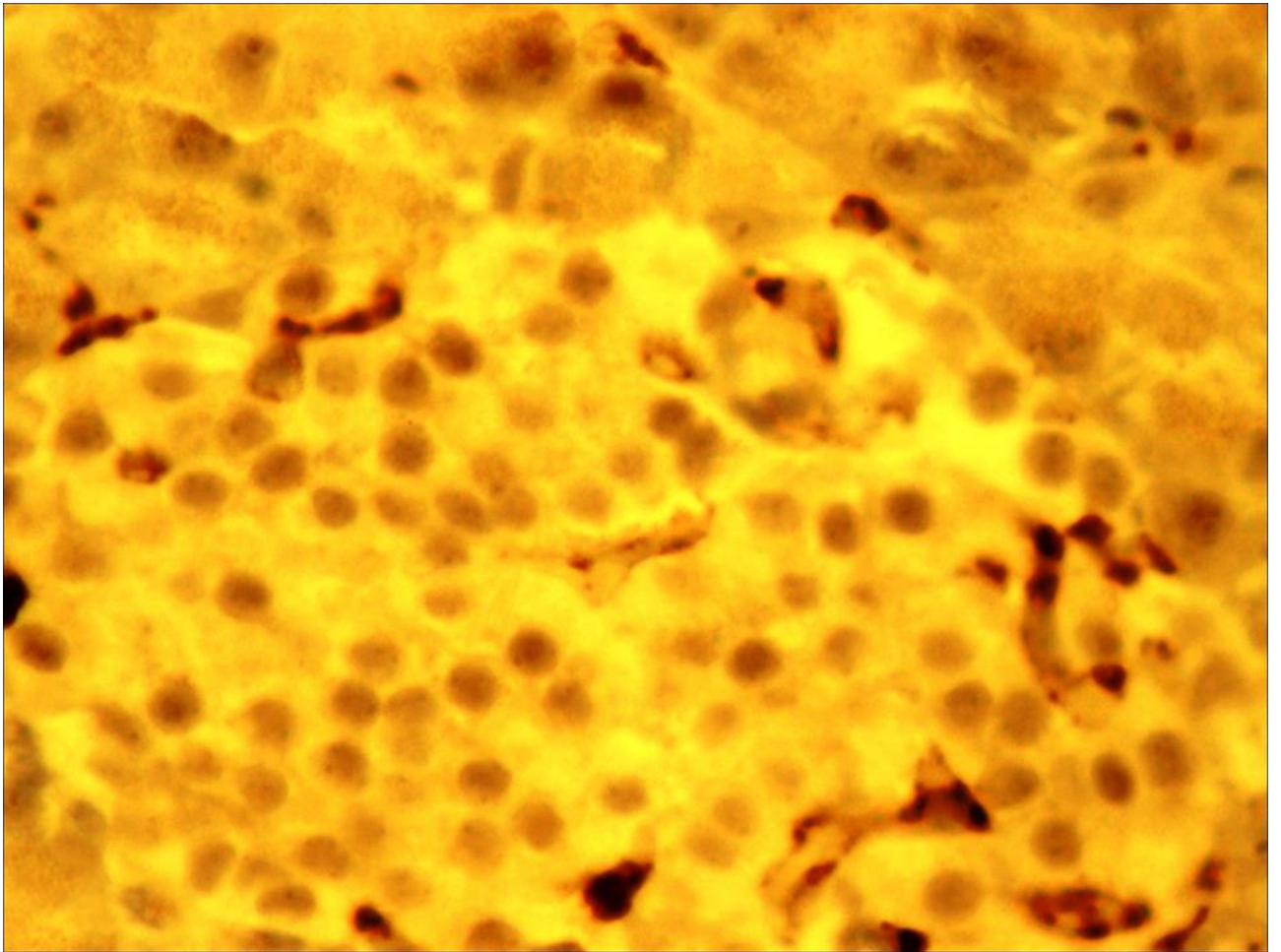
სურათები



სურ. 17. ალოქსანური დიაბეტი და პლაფერონი (ექსპერიმენტის მე-40 დღე). ვირთაგვას პანკრეასი. პანკრეასის კუნძულები. ზოგი კუნძული ჰიპერტროფულია, ჰიპერემიულია, ზოგიც ატროფირებული. ჰემატოქსილინ ეოზინი X40.

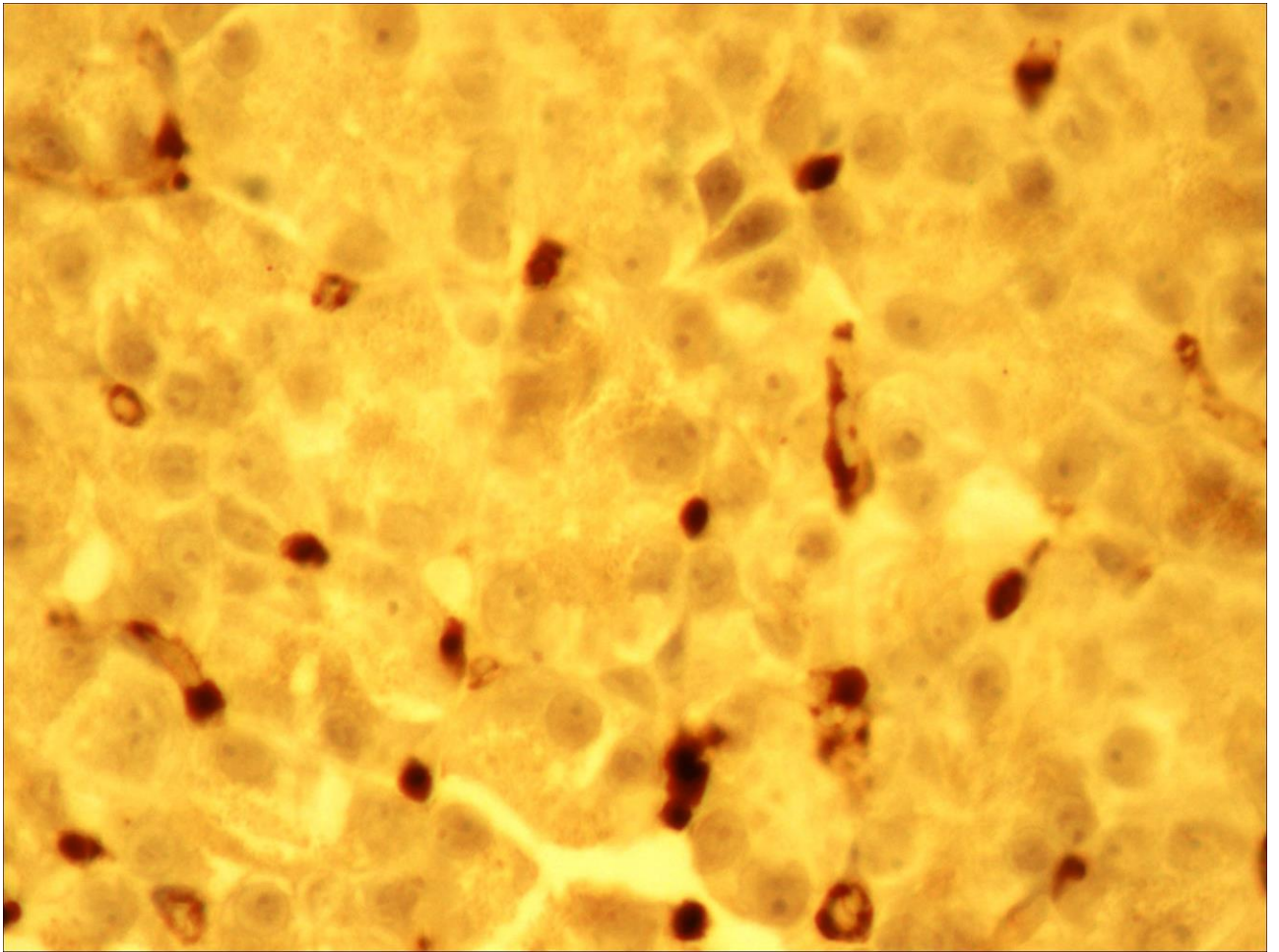


**სურ. 18.** ალოქსანური დიაბეტი და პლაფერონი (ექსპერიმენტის მე-40 დღე). ვირთაგვას პანკრეასი. პანკრეასის კუნძულებში გვხვდება ბევრი ახლად წარმოქმნილი კაპილარი. ელექტრონული მიკროსკოპია X6000.

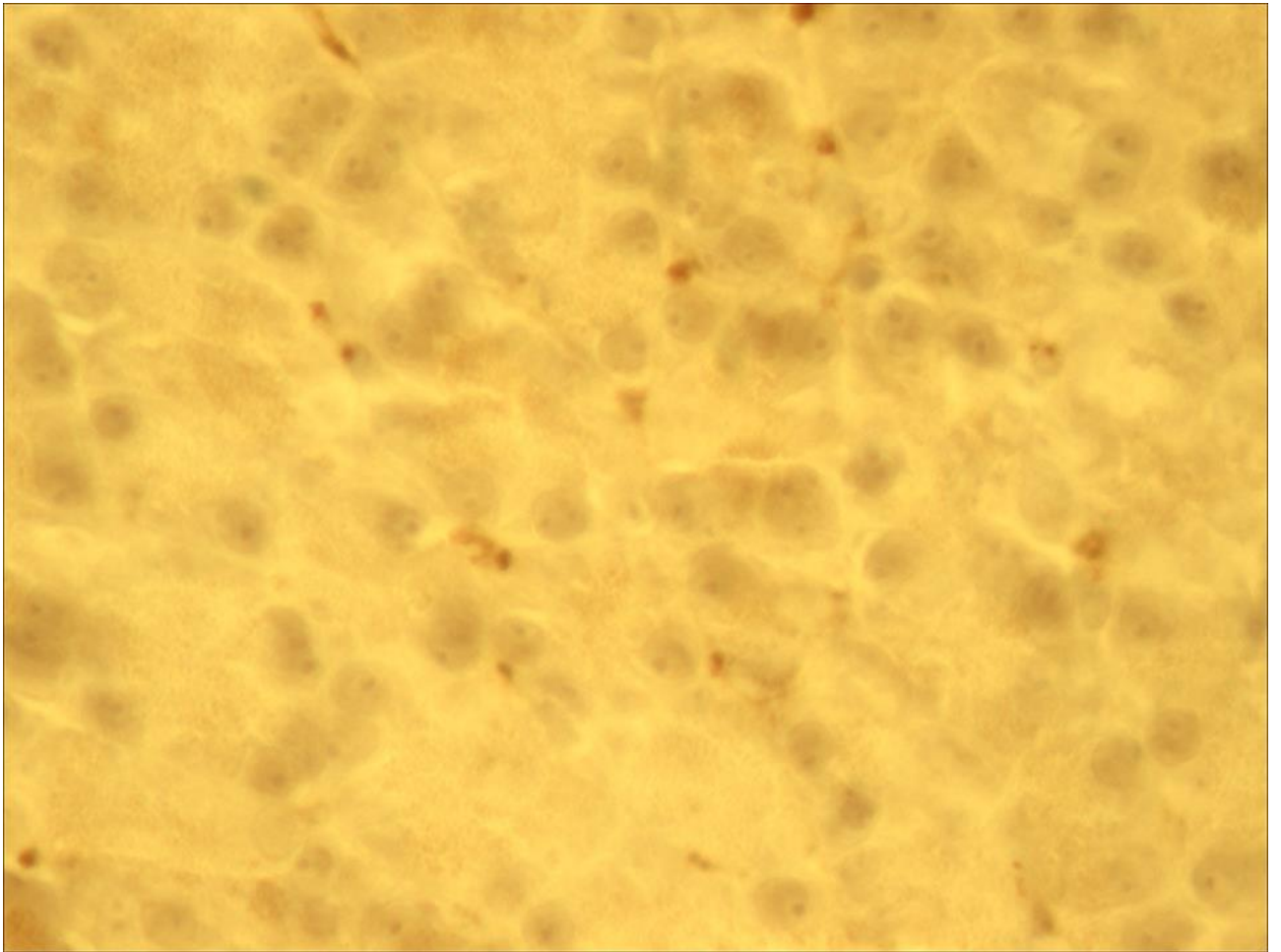


**სურ. 19.** ალოქსანური დიაბეტი და პლაფერონი (ექსპერიმენტის მე-40 დღე). ვირთაგვას პანკრეასი. კუნძულების კაპილარების ენდოთელის ციტოპლაზმაში აღინიშნება CD 34-ის ძლიერი ექსპრესია. იმუნოჰისტოქიმია X40.



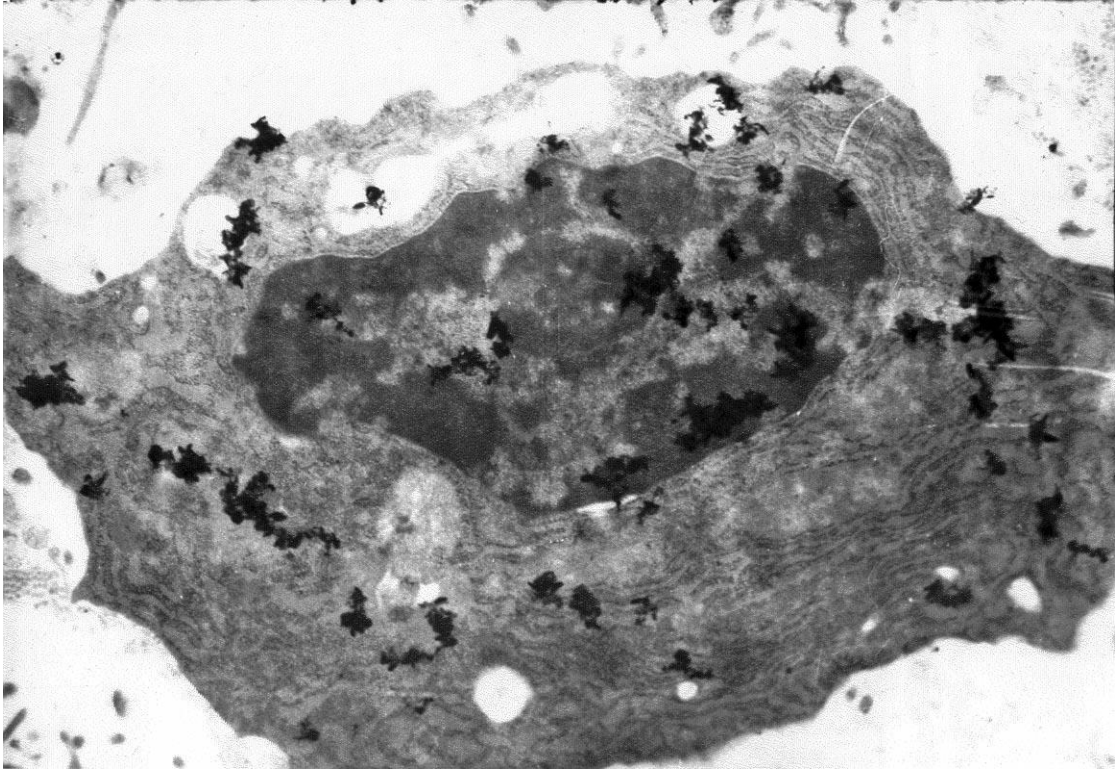


**სურ. 20.** ალოქსანური დიაბეტი და პლაფერონი (ექსპერიმენტის მე-40 დღე). ვირთაგვას პანკრეასი. CD 34-ის შემცველი პოზიტიური უჯრედები გაბნეულია მთელ პანკრეასში. იმუნოჰისტოქიმია X40.

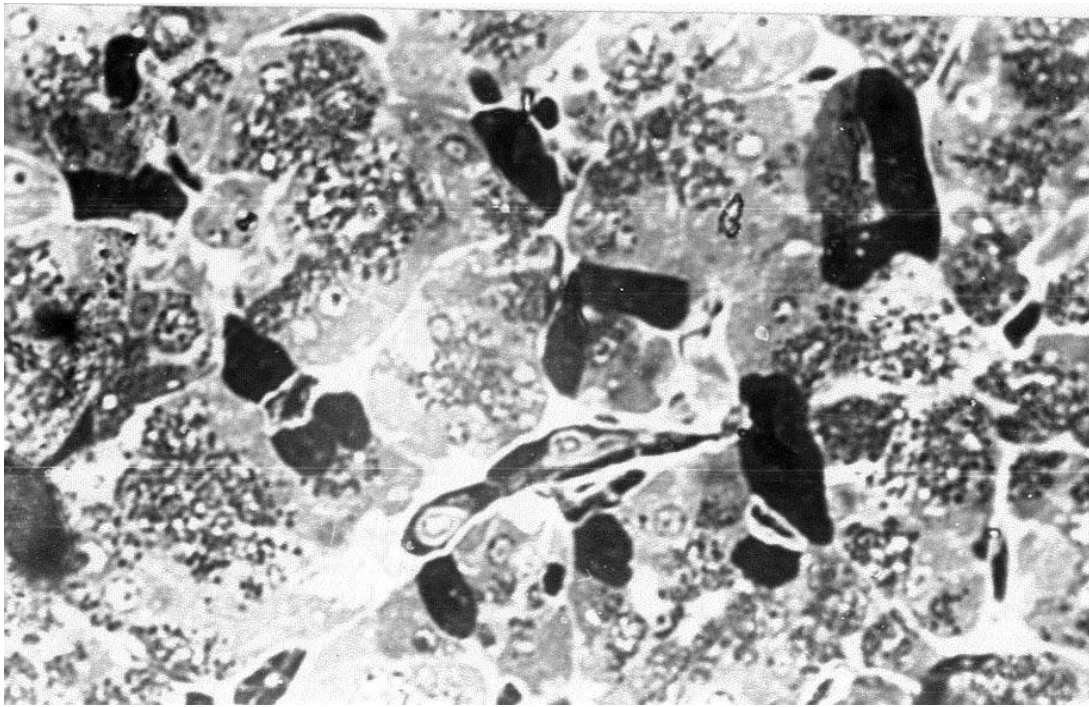


**სურ. 21.** ალოქსანისა და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების პანკრეასი. CD 34-ის ექსპრესია საკმაოდ შეზღუდულია. იმუნოჰისტოქიმია X40.

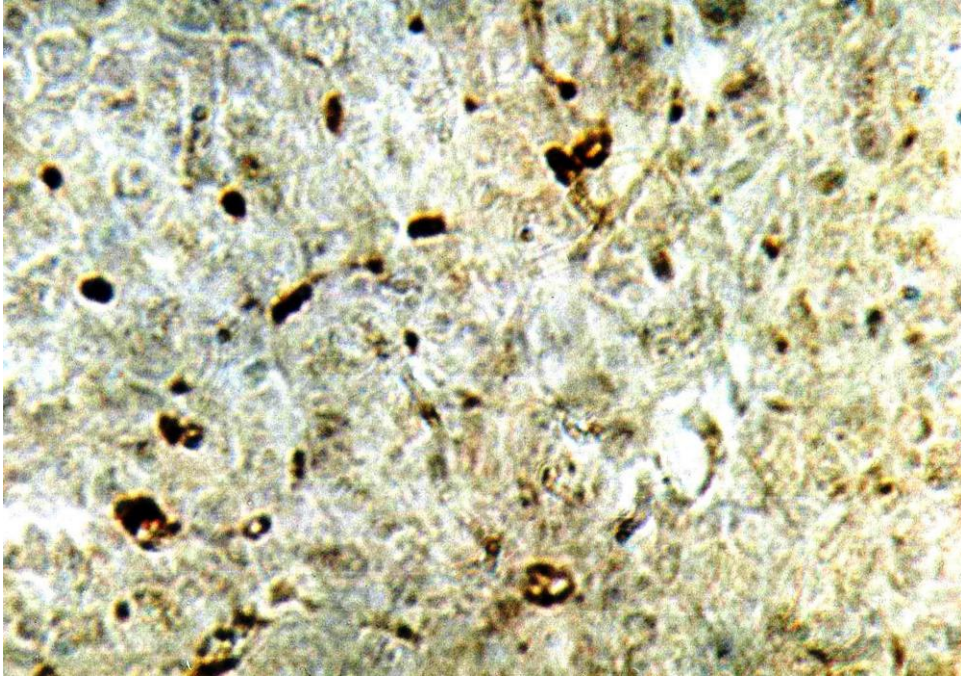




**სურ. 22.** ალოქსანური დიაბეტი და პლაფერონი (ექსპერიმენტის მე-40 დღე). ვირთაგვას პანკრეასი. მაკროფაგი ინტესიურად მონიშნება  $H^3$ -თიმიდინზე და  $H^3$ -ურიდინზე. ელექტრონული რადიოავტოგრაფია X14000.

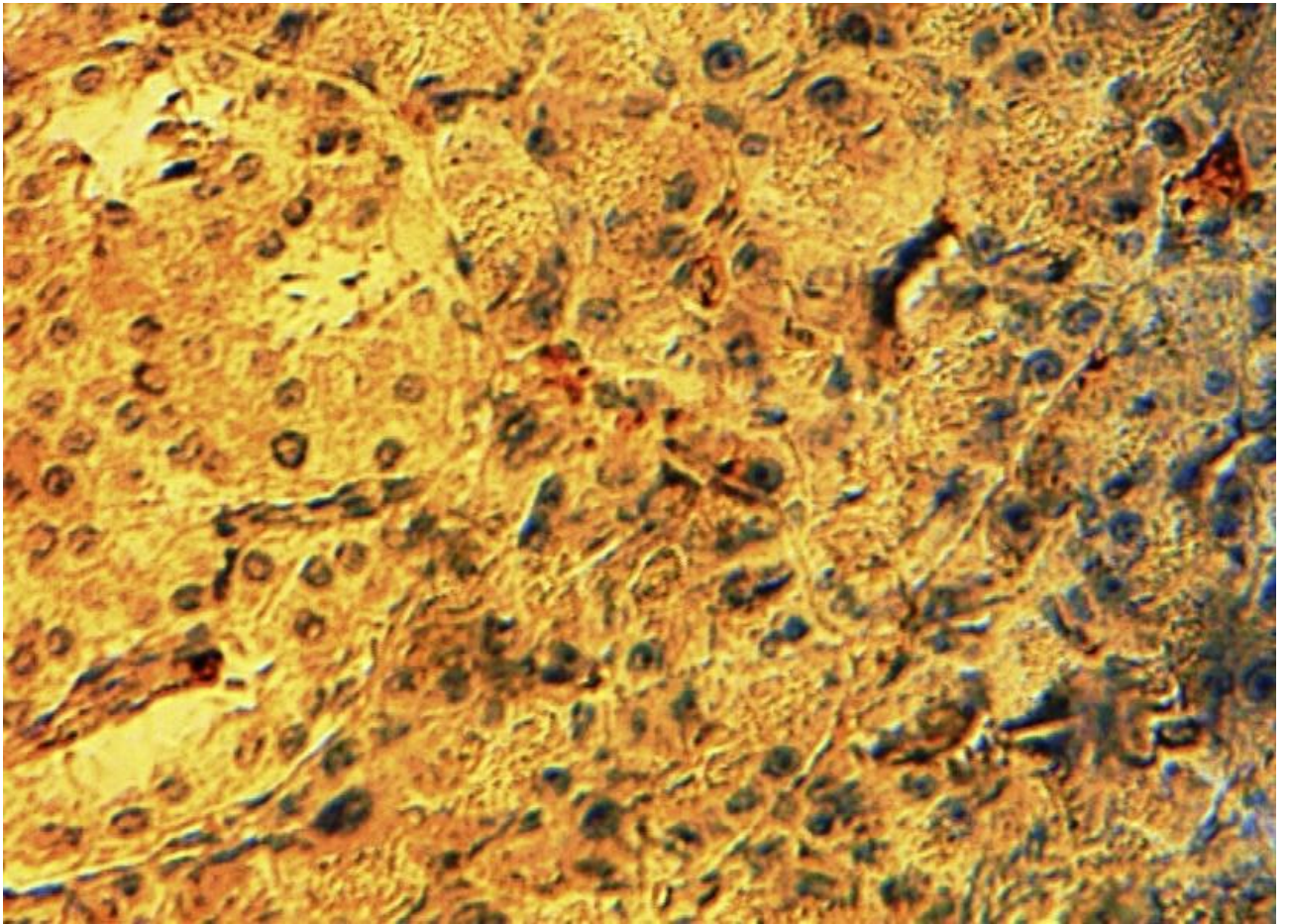


**სურ. 23.** ალოქსანური დიაბეტი და პლაფერონი (ექსპერიმენტის მე-40 დღე). ვირთაგვას პანკრეასი. გარდამავალი ტიპის უჯრედები. ნაწილი უჯრედებისა გვხდება წილშიდა, ინტერლობულურ და ინტრალობულურ სადინრებთან. ელექტრონული რადიოავტოგრაფია. ნახევრად თხელი ანათალი X1500.

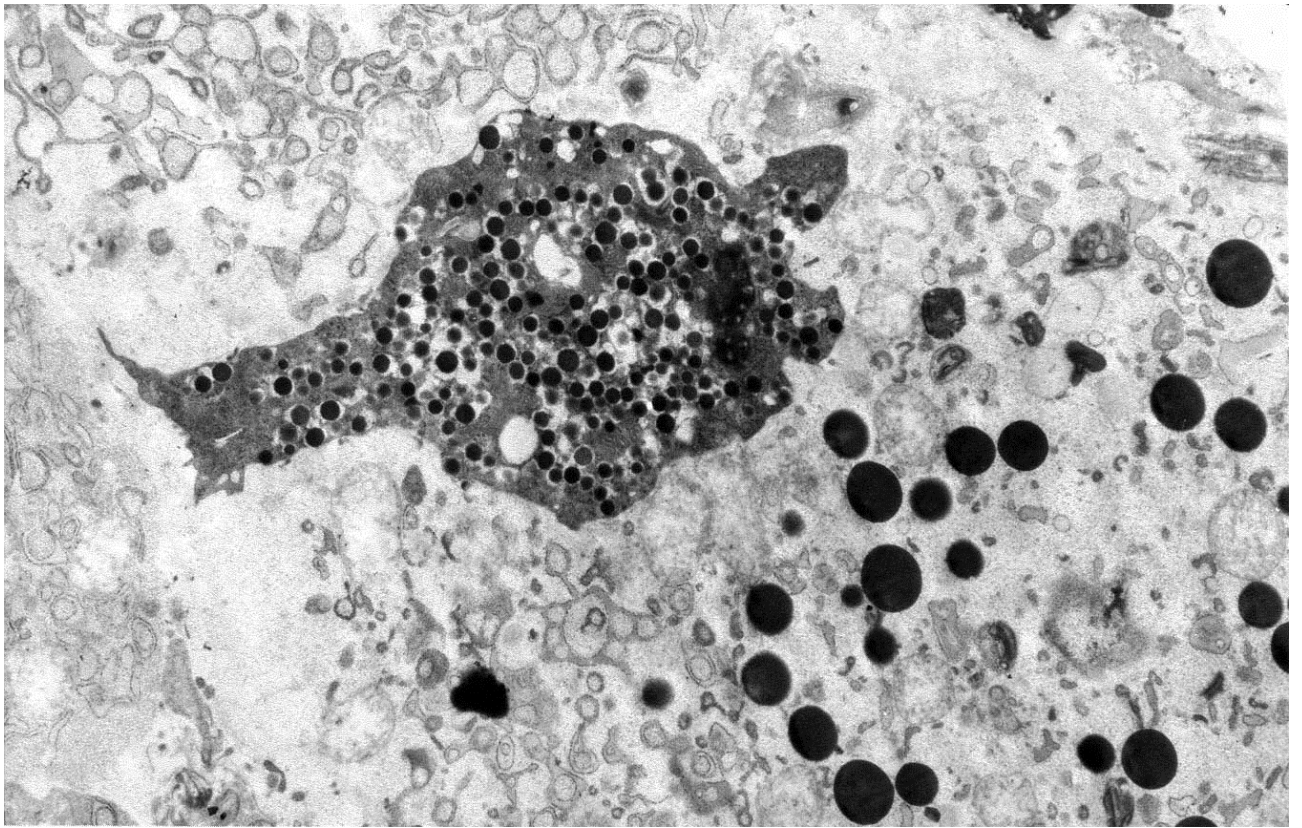


**სურ. 24.** ალოქსანური დიაბეტი და პლაფერონი (ექსპერიმენტის მე-40 დღე). ვირთაგვას პანკრეასი. CK 19-ის ძლიერი ექსპრესია პანკრეასის კუნძულებთან ახლოს მყოფ სადინრების ეპითელურ უჯრედების ციტოპლაზმაში. იმუნოჰისტოქიმია X40.

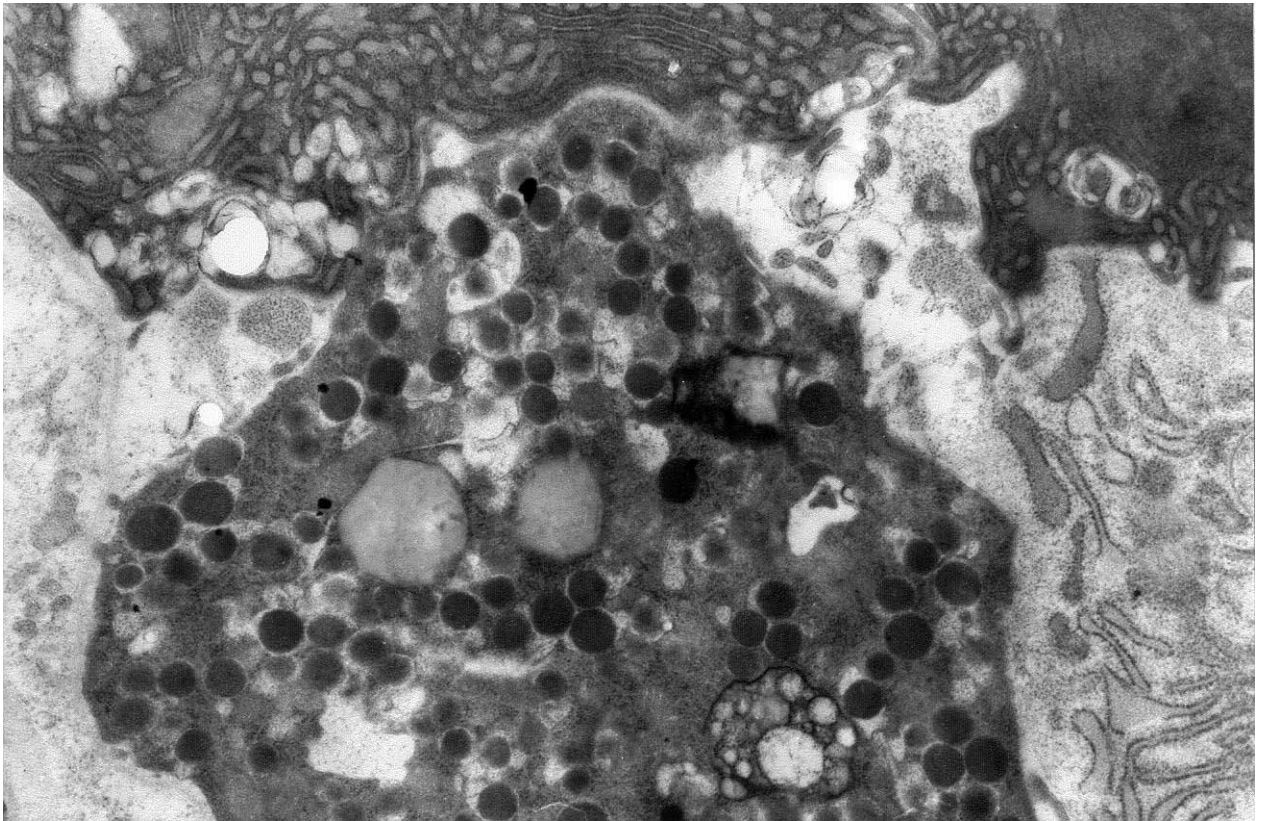




სურ. 25. ალოქსანური დიაბეტი და პლაფერონი (ექსპერიმენტის მე-40 დღე). ვირთაგვას პანკრეასი. პანკრეასის კუნძულებთან ახლოს მყოფი სადირების ეპითელურ უჯრედებში აღინიშნება ცვალებადი ინტენსიობის შედეგა ანტი ინსულინზე. იმუნოჰისტოქიმია X40.

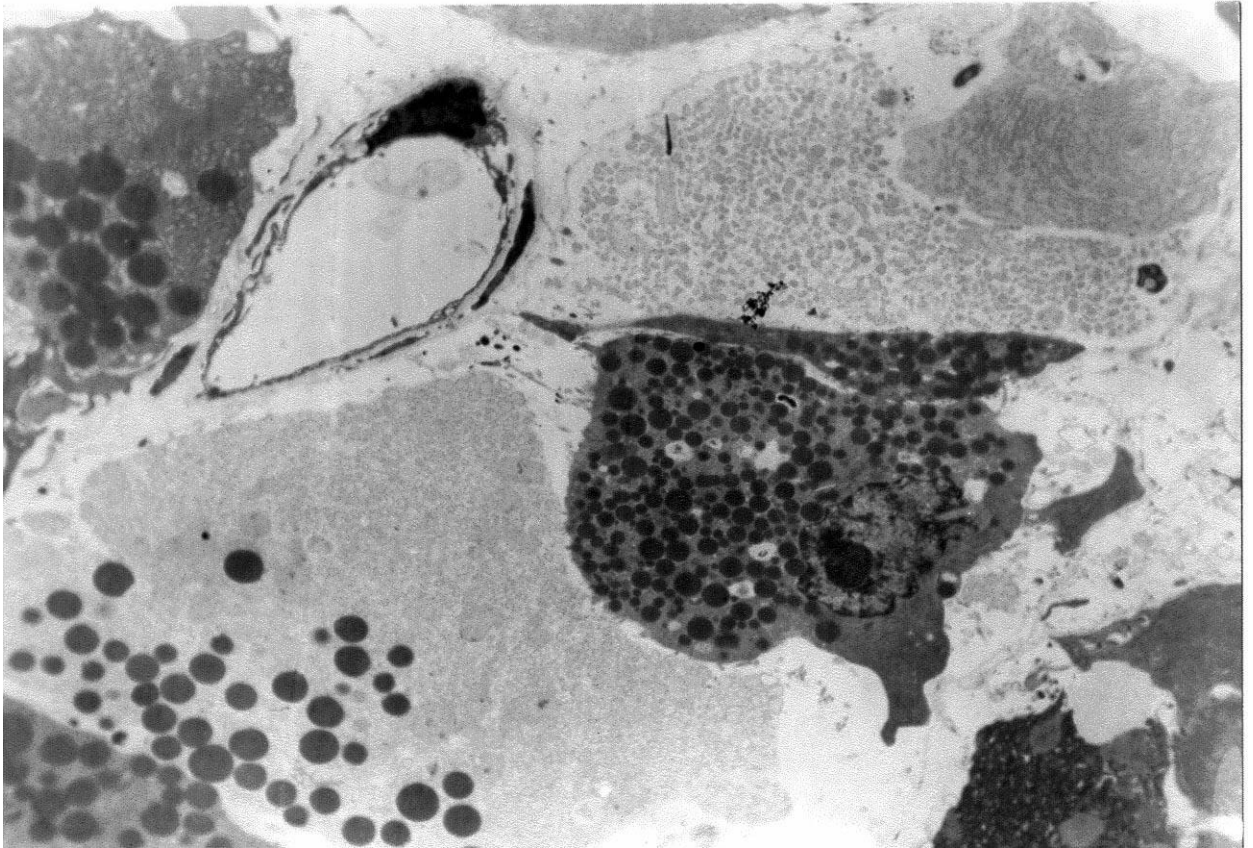


**სურ. 26.** ალოქსანური დიაბეტი და პლაფერონი (ექსპერიმენტის მე-40 დღე). ვირთაგვას პანკრეასი. აცინო-ინსულარული უჯრედი. უჯრედი შეიცავს  $\beta$ -უჯრედებისათვის დამახასიათებელ ინსულინის მაპროდუცირებელ, ასევე აცინარული უჯრედებისათვის დამახასიათებელ ზომოგენურ გრანულებს. ელექტრონული მიკროსკოპია X9000.



**სურ. 26.** ალოქსანური დიაბეტი და პლაფერონი (ექსპერიმენტის მე-40 დღე). ვირთაგვას პანკრეასი. აცინო-ინსულარული უჯრედი. უჯრედი შეიცავს  $\beta$ -უჯრედებისათვის დამახასიათებელ ინსულინის მაპროდუცირებელ გრანულებს, ციტოპლაზმის სხვა უბანში შენარჩუნებულია მარცვლოვანი ენდოპლაზმური ბადის პარალელურობა. ელექტრონული მიკროსკოპია X12000.





**სურ. 28.** ალოქსანური დიაბეტი და პლაფერონი (ექსპერიმენტის მე-40 დღე). ვირთაგვას პანკრეასი. გარდამავალი ტიპის უჯრედი ერთდროულად შეიცავს  $\alpha$ -უჯრედებისათვის დამახასიათებელ გლუკაგონის და  $\beta$ -უჯრედებისათვის დამახასიათებელ ერთეულ ინსულინის გრანულებს. ელექტრონული მიკროსკოპია X6000.

ცხრილი 1. გლუკოზის და ინსულინის შემცველობა ვირთაგვების სისხლში ალოქსანური დიაბეტის დროს, პლაფერონის შეყვანამდე და პლაფერონის შეყვანის შემდეგ.

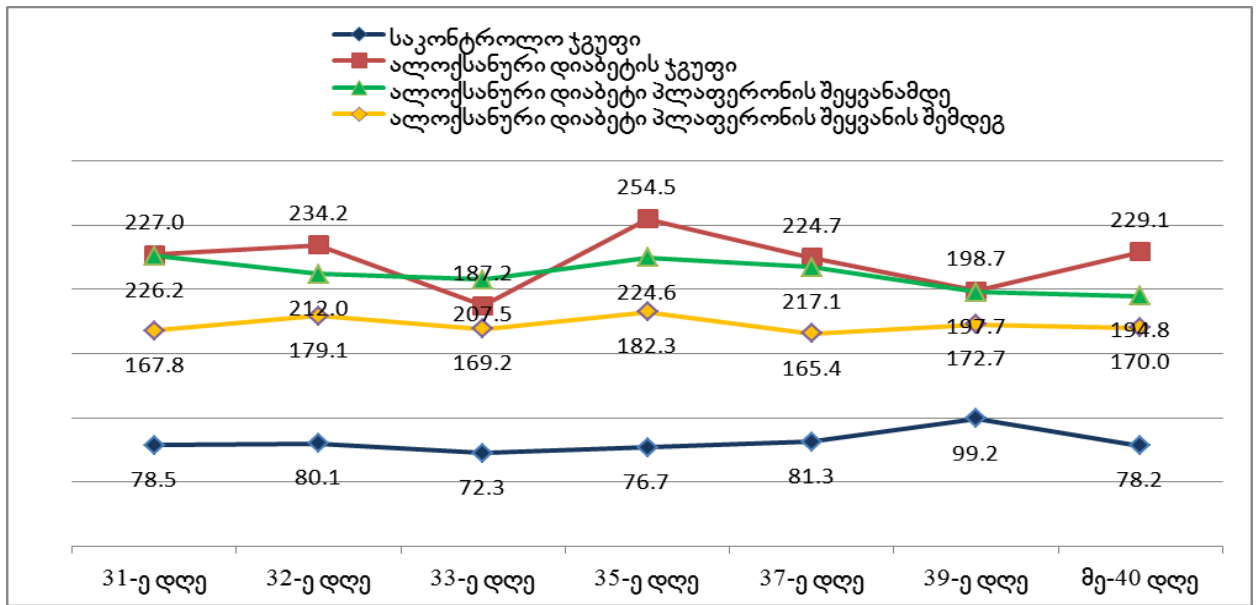
ჯგუფი	საშუალო მაჩვენებელი	სტანდარტული გადახრა	კორელაციის კოეფიციენტი r	სტიუდენტის კრიტერიუმი t	სანდობა p
გლუკოზა პლაფერონის შეყვანამდე	211.57	12.18	r =0.732 p=0.000	18.160	0.000
გლუკოზა პლაფერონის შეყვანის შემდეგ	172.29	6.16			
საკონტროლო ჯგუფი	80.86	8.51			
ინსულინ პლაფერონის შეყვანამდე	5.81	0.24			
ინსულინი პლაფერონის შეყვანის შემდეგ	9.16	0.22			
საკონტრილო ჯგუფი	25.46	0.34			

განსხვავება სტატისტიკურად სანდოა ( $t=18.160$ ;  $p=0.000$ )

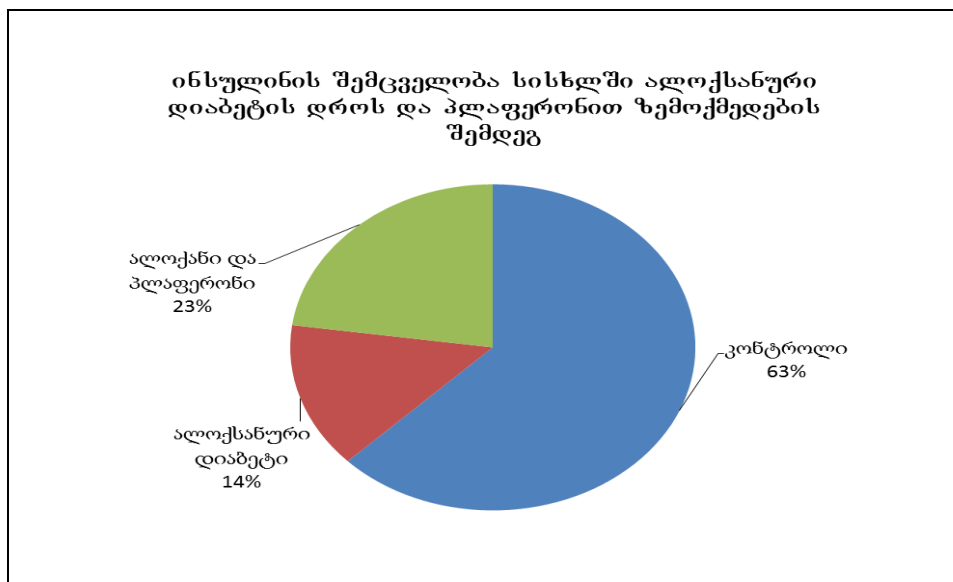
პლაფერონის შეყვანის შემდეგ სტანდარტული გადახრის მნიშვნელობა საკმაოდ დაბალია, რაც ეფექტის ერთგვაროვნებაზე მეტყველებს. კორელაციის კოეფიციენტის დადებითი მნიშვნელობა მიუთითებს იმაზე, რომ ყველა შემთხვევაში აღინიშნება დადებითი ეფექტი. საშუალო მაჩვენებლებს შორის განსხვავების სანდობის შესამოწმებლად გამოყენებულ იქნა სტიუდენტის კრიტერიუმი t. ამასთანავე, საკონტროლო ჯგუფების შედარებისას სტიუდენტის კრიტერიუმი იყო ორი დამოუკიდებელი შერჩევისათვის.



ცხრილი 2. საშუალო მაჩვენებლების (N=10) განაწილება დღეების მიხედვით.



გრაფა 1. ინსულინის შემცველობა სისხლში.



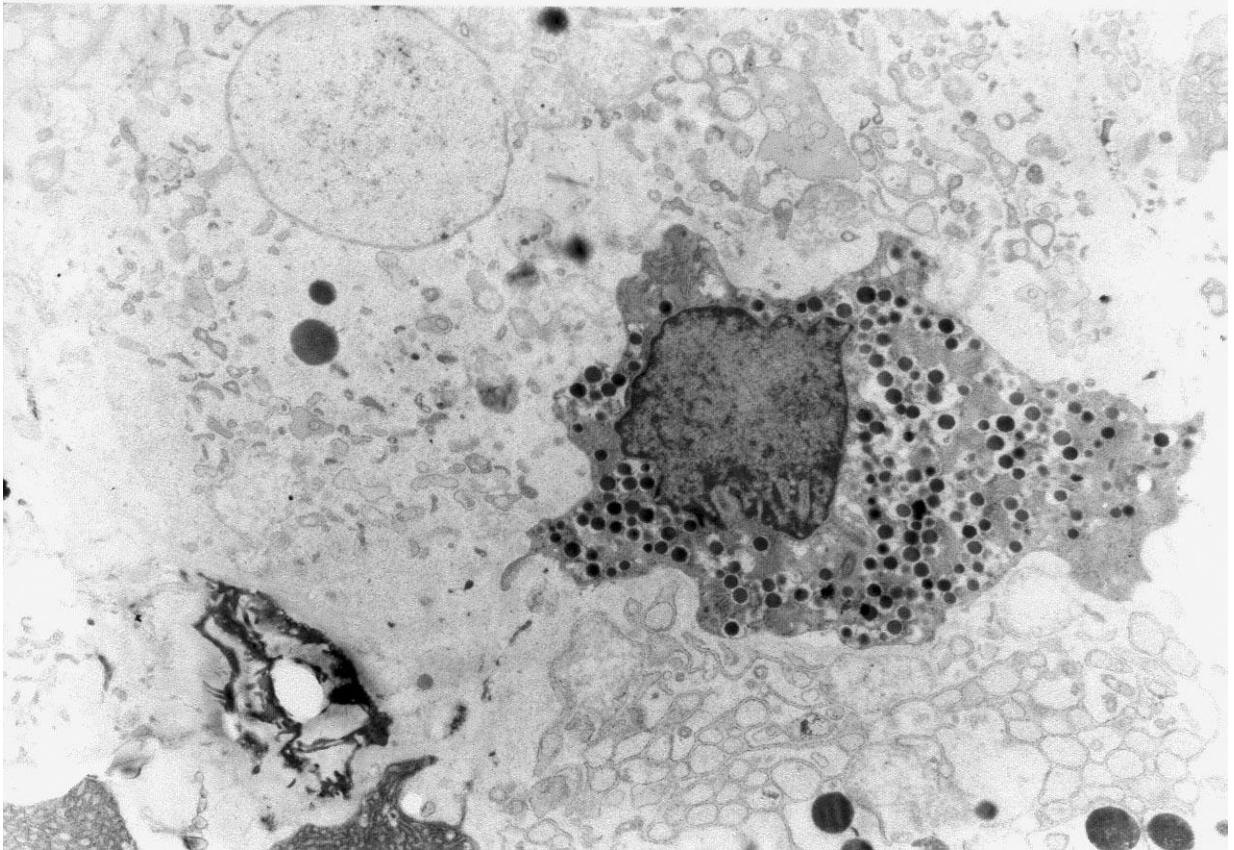
## ალოქსან-პლაფერონის ჯგუფის ვირთაგვების პანკრეასში კუნძულ გარეთ არსებული იზოლირებული β-უჯრედები და მათი ფუნქციური მდგომარეობის შეფასება ელექტრონულ- მორფომეტრული მეთოდით

ზოგიერთი კუნძულგარეთ არსებული β-უჯრედები იზოლირებულია და არ არის ორგანიზებული კუნძულებში. საზღვარი ამ უჯრედებსა და აცინუსებს შორის მკვეთრად არის გამოყოფილი. ეს უჯრედები შეიცავს β-უჯრედებისათვის დამახასიათებელ ინსულინის გრანულებს. ამ ტიპის β-უჯრედებში კარგად ვლინდება, როგორც ნათელი, ასევე მუქი ინსულინის გრანულები. მუქი ინსულინის გრანულები წარმოდგენილია მკვრივი გულით და გარშემო თეთრი ჰალოთი, მაშინ როდესაც ნათელ გრანულებს გააჩნიათ ელექტრონო ნათელი გული და თეთრი ჰალო. ინსულინის გრანულების უმეტესობა მოთავსებულია პერინუკლეარულ ზონაში (სურ. 29). ამ β-უჯრედების ბირთვი დიდია და მასში სჭარბობს ეუქრომატინი. ჩვენს მიერ ექსტრა ინსულარულ კომპონენტათ მიჩნეული იყო ის იზოლირებული უჯრედები, რომლებშიაც კარგად ვლინდებოდა ბირთვი და მწიფე ინსულინის გრანულები. სწორედ ამ უჯრედების ფუნქციური მდგომარეობის განსასაზღვრად ვაწარმოეთ β-უჯრედებში ინსულინის გრანულების რაოდენობის, დიამეტრის, ფართის, ნათელი და მუქი გრანულების პროცენტული შესაბამობის განსაზღვრა და შედარება ალოქსანური და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების პანკრეასის კუნძულების β-უჯრედების შესაბამის პარამეტრებთან ერთი და იგივე ზომის ფრაგმენტებში. მიღებული მონაცემების საფუძველზე დადგინდა რომ ალოქსან-პლაფერონის ჯგუფის ვირთაგვების პანკრეასის იზოლირებულ β-უჯრედებში ინსულინის გრანულების რაოდენობა ნაკლებია, ვიდრე ალოქსანის და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების პანკრეასის კუნძულების β-უჯრედებში. ალოქსან-პლაფერონის ჯგუფში ნათელი ინსულინის გრანულების პროცენტული რაოდენობა მეტია, ხოლო მუქის ნაკლებია ალოქსანურ და საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. სამივე ჯგუფის β-უჯრედებში სხვაობა ინსულინის გრანულების დიამეტრში არ

ადინიშნება. მიღებული მონაცემები დამუშავებულია სტატისტიკურად და მოყვანილია ცხრილში (ცხრილი 3).

## დანართი 3

სურათები



**სურ. 29.** ალოქსანური დიაბეტი და პლაფერონი. კუნძულ გარეთ არსებული იზოლირებული  $\beta$ -უჯრედი. ინსულინის გრანულების უმეტესობა მოთავსებულია პერინუკლეარულ ზონაში. ელექტრონული მიკროსკოპია X9000.

**ცხრილი 3.** ინსულინის გრანულები ვირთაგვების პანკრეასში ალოქსან-პლაფერონის ჯგუფის იზოლირებულ β-უჯრედებში და ალოქსანურ და საკონტროლო ჯგუფის პანკრეასის კუნძულების β-უჯრედებში.

ჯგუფი	ფართობი	ინსულინის გრანულების რაოდენობა	მუქი ინსულინის გრანულების რაოდენობა	ნათელი ინსულინის გრანულების რაოდენობა	მუქი ინსულინის გრანულების პროცენტული რაოდენობა	ნათელი ინსულინის გრანულების პროცენტული რაოდენობა	მუქი ინსულინის გრანულების დამეტრი (μm)	მუქი ინსულინის გრანულების არეა (μm <sup>2</sup> )	ნათელი ინსულინის გრანულების დამეტრი (μm)	ნათელი ინსულინის გრანულების არეა (μm <sup>2</sup> )
<b>I - ალოქსან/პლაფერონის ჯგუფი კუნძულ გარეთ არსებული იზოლირებული β-უჯრედი</b>	42.74 ± 0.57*	113.75 ± 9.55*	39.38 ± 5.05*	74.38 ± 5.09*	33.92 ± 1.90*	66.07 ± 1.90*	0.404 ± 0.007*	0.143 ± 0.009*	0.447 ± 0.01*	0.165 ± 0.007*
<b>II – ალოქსანური დიაბეტი ვირთაგვების პანკრეასის კუნძულების β-უჯრედები</b>	42.65 ± 0.61*	136.41 ± 4.74*	95.00 ± 3.86*	41.00 ± 2.51*	69.86 ± 1.55*	30.14 ± 1.55*	0.304 ± 0.006*	0.076 ± 0.03*	0.334 ± 0.007*	0.095 ± 0.04*
<b>III - საკონტროლო ჯგუფი ვირთაგვების პანკრეასის კუნძულების β-უჯრედები</b>	42.45 ± 0.48*	344 ± 0.51*	276 ± 0.35*	68 ± 0.71*	80.22 ± 1.25*	19.78 ± 1.25*	0.391 ± 0.63*	0.06 ± 0.05	0.397 ± 0.68*	0.124 ± 0.008

განსხვავება სტატისტიკურად სანდოა \*(p<0.0001)

## ჰორმონალურ-მეტაბოლური ცვლილებები მამრ ვირთაგვებში ალოქსანური დიაბეტის დროს და სინთეზური რადიონერტული ანდროგენ მეთილტრიენოლონის ზემოქმედების შემდეგ

მეოთხე ჯგუფის მამრი ვირთაგვების სისხლში ალოქსანური დიაბეტის დროს ექსპერიმენტის დაწყებიდან მე-14 და 30-ე დღეს აღინიშნება გლუკოზის კონცენტრაციის მნიშვნელოვანი მატება, ინსულინის შემცველობის კლება, ადაპტაციური ჰორმონების კორტიკოსტერონის (44%) და სომატოტროპინის (38%) მკვეთრი ზრდა, არომატიზაციის პროცესების აქტივაცია, ტესტოსტერონის რაოდენობის შემცირება (52%) პანკრეასის  $\beta$ -უჯრედებში დნმ-ისა და რნმ-ის (დნმ-ის 56%-ით, რნმ-ის 58%-ით) სინთეზის მკვეთრი კლება ნორმასთან შედარებით. ალოქსანური დიაბეტის დროს, ექსპერიმენტის დაწყებიდან 30-ე დღეს და ორ კვირიანი სინთეზური რადიონერტული ანდროგენ-მეთილტრიენოლონის კურსის შემდეგ ვირთაგვების სისხლში გლუკოზის კონცენტრაცია მცირდება 23%-ით საწყის მაჩვენებელთან შედარებით. აღინიშნება კორტიკოსტერონის (27%) და სომატოტროპინის (75%) შემცველობის შემცირება, არომატიზაციის პროცესების აქტივაციის კლება, ესტრადიოლის და ტესტოსტერონის პლაზმური კონცენტრაციის მატება და მიახლოება ნორმასთან (თანაფარდობის კოეფიციენტი 0,008, ნორმა 0,005). თავისუფალი რეცეპტორების შემცველობის შემცირება 121% მდე. მაშინ როცა საკონტროლო მაჩვენებელი უტოლდება 210%-ს. დნმ-ისა და რნმ-ის სინთეზის მატება (დნმ-ის 16%-ით, ხოლო რნმ-ის 12%-ით). ტესტოსტერონის მიახლოება ნორმასთან (92%) ხელს უწყობს ანდროგენული რეცეპტორების აქტივაციას, რასაც მოსდევს ორგანოს მდგომარეობის გაუმჯობესება. პანკრეასის ზოგი კუნძული ჰიპერტროფირებულია. აღინიშნება  $\beta$ -უჯრედების პროლიფერაცია (სურ. 30). ზოგი  $\beta$ -უჯრედი აქტიურად მონიშნება დნმ-ით (ცხრილი 4).

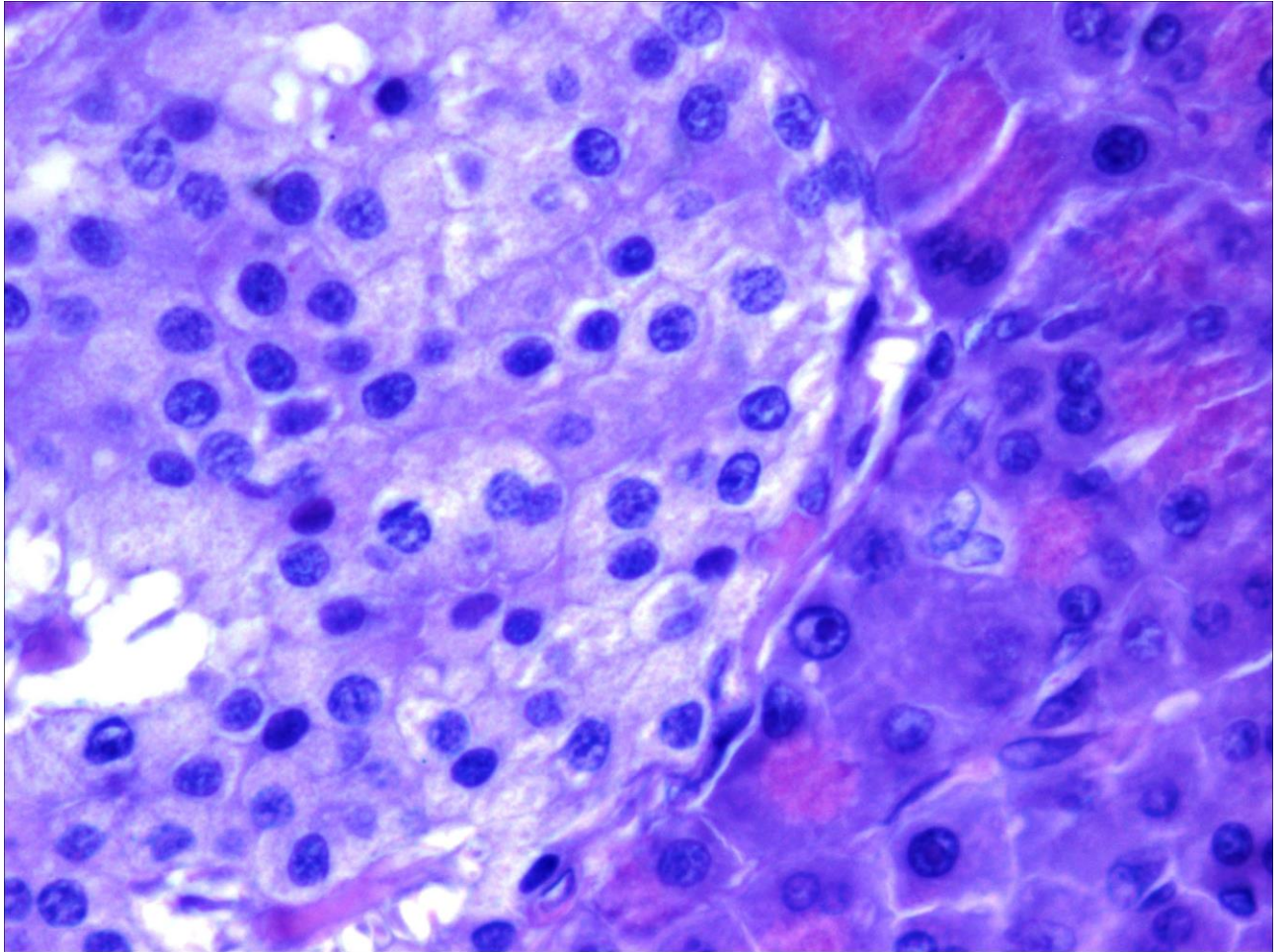
## დანართი 4

**ცხრილი 4.** გლუკოზის, ინსულინის (IR), ტესტოსტერონის (T), ესტრადიოლის (E), კორტიკოსტერონის (K), სომატოტროპინის (ST), შემცველობა მამრ ვირთაგვების სისხლში, დნმ და რნმ სითეხის აქტივობის ცვლილებები და ანდროგენ რეცეპტორები პანკრეასის  $\beta$ -უჯრედებში ალოქსანური დიაბეტის დროს და სითეხური ანდროგენ მეთილტრიენოლონის ზემოქმედების შემდეგ.

ჯგუფები	დაკვირვების დღეები	გლუკოზა mg%	IR mkU/mg	T ng/ml	E <sub>2</sub> ng/ml	E <sub>2</sub> /T ng/ml	B ng/ml	ST ng/ml	DNA mk.Ki/ml	RNA mk.Ki/ml	AR mk.Ki/ml	AR ‰
I	14	205 ± 0,54*	12,74 ± 0,46*	1,74 ± 0,10*	0,018 ± 0,002**	0,010	18,72 ± 1,26*	1,26 ± 0,01**	79116,9 ± 12,42*	153948,5 ± 22,15*	502,1 ± 2,48*	19,91 ± 2,01*
	30	220 ± 0,26*	4,82 ± 0,24*	1,38 ± 0,09*	0,023 ± 0,003**	0,016	21,84 ± 1,61*	1,98 ± 0,06**	97483,3 ± 24,11*	193762,8 ± 15,08*	808,13 ± 3,12*	33,32 ± 1,64*
	45	საბოლოო 180 ± 0,84*	4,72 ± 0,24**	2,41 ± 0,09*	0,019 ± 0,003**	0,008	20,15 ± 0,90*	1,35 ± 0,03**	113024,2 ± 21,05*	207034,2 ± 20,11*	476,9 ± 1,92*	32,01 ± 2,01*
კონტროლი		125 ± 0,16*	23,84 ± 0,53*	2,61 ± 0,23*	0,014 ± 0,003*	0,005	13,00 ± 1,30*	0,91 ± 0,02*	141280,2 ± 16,12*	265428,5 ± 15,41*	394,2 ± 1,42*	16,11 ± 1,15*

\*p=0.001

\*\*p=0.01



**სურ. 30.** ვირთაგვას პანკრეასის კუნძული. ალოქსანური დიაბეტის დროს და სინთეზური რადიონერტული ანდროგენ-მეთილტრიენოლონის ზემოქმედების შემდეგ (ექსპერიმენტის 44 დღე). ჰემატოქსილინ ეოზინი X40.



## გამოკვლევის შედეგების ანალიზი

ჩატარებული კვლევის საფუძველზე დადგინდა, რომ ვირთაგვების პანკრეასის კუნძულებში დაზიანებული  $\beta$ -უჯრედები ან კაპილარის გარშემოა თავმოყრილი ან დიფუზურადაა გადანაწილებული სხვა ენდოკრინულ უჯრედებს შორის. სხვადასხვა კუნძულებში ამ უჯრედების რაოდენობა ცვალებადია. გვხვდება ასევე პანკრეასის კუნძულები ნეკროზის უბნებით. ასეთი უბნები შემოსაზღვრულია შემაერთებელი ქსოვილის კავსულით. მსუბუქი მიმდინარეობის ალოქსანური დიაბეტის დროს (გლუკოზა სისხლში 130-140 მგ/%) ექსპერიმენტის დაწყებიდან 1 თვის შემდეგ ვირთაგვების პანკრეასის კუნძულებში აღინიშნება  $\beta$ -უჯრედების დესტრუქციული ცვლილებები: დეგრანულაცია, ვაკუოლიზაცია, იშვიათად ნეკროზის ნიშნები. ამავე დროს აღსანიშნავია, რომ ზიანდება უფრო დიდი ზომის კუნძულები, მაშინ როდესაც პატარა ზომის კუნძულები ნაკლებადაა დაზიანებული. მიიმე მიმდინარეობის ალოქსანური დიაბეტის დროს (გლუკოზა სისხლში 250 მგ/% და მეტი) ექსპერიმენტის დაწყებიდან 1 თვის შემდეგ ვირთაგვების პანკრეასის კუნძულოვან ქსოვილში  $\beta$ -უჯრედებში ინსულინის გრანულები ვლინდება სუსტად, ან თითქმის არ ვლინდება, რაც მოწმობს ამ უჯრედებში ინსულინის ტოტალურ უკმარისობაზე, ე.ი. მათ სრულ გამოფიტვაზე, ეს ასევე დასტურდება ჰისტოლოგიური, ელექტრონულ-მიკროსკოპული, იმუნოჰისტოქიმიური კვლევებით სხვა მკვლევარების (4, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 167-169) მიერ.

ულტრასტრუქტურულმა ანალიზმა საშუალება მოგვცა უფრო თვალსაჩინოდ დაგვედგინა  $\beta$ -უჯრედების დაზიანების ხარისხი და ლოკალიზაცია. მსუბუქი მიმდინარეობის ალოქსანური დიაბეტის დროს (გლუკოზა სისხლში 130-140მგ/%)  $\beta$ -უჯრედები წარმოდგენილია ძირითადად “ნათელი” და “მუქი”  $\beta$ -უჯრედებით. “ნათელი”  $\beta$ -უჯრედებში გრანულების რაოდენობა ცოტაა. განსხვავებული ზომის და სიმკვრივის გრანულები გაფანტულია მთელ ციტოპლაზმაში, ან კონცენტრირებულია უჯრედის ერთ-ერთ პოლუსთან. ასეთ  $\beta$ -უჯრედებში ორგანელები შედარებით მცირე რაოდენობითაა. “მუქი”  $\beta$ -უჯრედები დიდი რაოდენობით შეიცავენ სხვადასხვა ზომის გრანულებს, რომლებიც თანაბარზომიერადაა გადანაწილებული მთელ ციტოპლაზმაში და იღებებიან

განსხვავებული ინტენსივობით. “მუქ”  $\beta$ -უჯრედებში ორგანოები ასევე ცოტაა, მცირე ზომის მიტოქონდრიებში გვხვდება მსხვილი ან რამოდენიმე კომპაქტურად განლაგებული ლიპიდური ჩანართები. არის უჯრედების გარდამავალი ტიპიც, საშუალო ზომის და სიმკვრივის ინსულინის შემცველი გრანულებით, რომლებიც თანაბრადაა გადანაწილებული მთელ ციტოპლაზმაში. ამგვარად, ამ სამი ქვეტიპის  $\beta$ -უჯრედებს შორის პანკრეასის კუნძულებში გვხვდება ასევე  $\beta$ -უჯრედები დესტრუქციის აშკარა ნიშნებით: ციტოპლაზმის ვაკუოლიზაციით ზოგიერთ კუნძულში ასეთი უჯრედები დიდი რაოდენობითაა.

საშუალო სიმძიმის ალოქსანური დიაბეტის დროს (გლუკოზა სისხლში 170-180 მგ%) ელექტრონულ-მიკროსკოპული კვლევის საფუძველზე  $\beta$ -უჯრედები განიცდიან თვალსაჩინო დესტრუქციულ ცვლილებებს, ხშირად აღინიშნება ციტოპლაზმის დეგრანულაცია, სხვადასხვა ხარისხით გამოხატული ვაკუოლიზაცია. ზოგიერთ კუნძულებში გვხვდება ნეკროზული უბნები და დაშლილი  $\beta$ -უჯრედები. კაპილარების კედელი ნაწილობრივ გასქელებულია, პერიკაპილარული სივრცე გაზრდილია. პერიკაპილარულ სივრცეში ჩანს უხეში კოლაგენური ბოჭკოები, რომლებიც გარს ეხვევიან კაპილარებს და მათ გარშემო ქმნიან “მუფტებს”. რაც რასაკვირველია ხელს უშლის სეკრეტის გადაადგილებას.

ძვირე მიმდინარეობის ალოქსანური დიაბეტის დროს (გლუკოზა სისხლში 250 მგ%- ზე მეტი), როგორც ნახევრად თხელ ანათლებზე, ისე ელექტრონულ-მიკროსკოპულად ვირთაგვების პანკრეასის კუნძულებში ძირითადად ჩანს დანეკროზებული და აპოპტოზური  $\beta$ -უჯრედები. ამასთან ერთად შენარჩუნებულია ერთეული  $\beta$ -უჯრედები დესტრუქციის ნიშნებით.

ცნობილია, რომ პირველი ტიპის დიაბეტი ხასიათდება პანკრეასის  $\beta$ -უჯრედების მნიშვნელოვანი დეფიციტით, რაც გამოწვეულია  $\beta$ -უჯრედების ნეკროზით და აპოპტოზით (7, 17, 170, 171). ალოქსანი გამოიყენება სპეციალურად  $\beta$ -უჯრედების დაზიანებისათვის და იწვევს ცხოველებში I ტიპის დიაბეტის მსგავს დიაბეტს. ალოქსანი აზიანებს  $\beta$ -უჯრედების ღმ-ს და ინტრაცელულარულ სტრუქტურებს, სწორედ ეს არის ნეკროზის და აპოპტოზის მიზეზი.  $\beta$ -უჯრედებში გაზრდილი აპოპტოგენური აქტივობა, როგორც ჩანს გამოწვეულია მიტოქონდრიული მემბრანის დაზიანებით, რომლის მიზეზს წარმოადგენს ინტრაცელულარული კალციუმის პომეოსტაზის მოშლა და მიტოქონდრიული აპოპტოზური გზების აქტივაცია Smirnov et al. (171).

ჩატარებული კვლევის საფუძველზე უნდა ითქვას, რომ დანეკროზებული, დაზიანებული უჯრედების რაოდენობა მატულობს პათოლოგიური პროცესის სიმძიმის შესატყვისად. კერძოდ, რაც უფრო მძიმეაა გამოხატული ალოქსანური დიაბეტი, მით უფრო მეტია პანკრეასის კუნძულებში მესამე ჯგუფის უჯრედები ე.ი. მით უფრო ღრმად არიან  $\beta$ -უჯრედები დაზიანებული. ამგვარად აშკარაა, რომ ძირითად მომენტს, რომელიც განაპირობებს დაავადების მანიფესტაციას, მისი მიმდინარეობის სიმძიმეს არის პანკრეასის კუნძულების  $\beta$ -უჯრედების დაზიანების ხარისხი.

ჩატარებული ექსპერიმენტის საფუძველზე პანკრეასის კუნძულოვან აპარატში მიმდინარე ცვლილებების მიხედვით მიზანშეწონილად ჩავთვალეთ გამოგვეყო შემდეგი ჯგუფები:

I–პანკრეასის კუნძულებში  $\beta$ -უჯრედები არ არის დაზიანებული, ან ნაკლებად დაზიანებულია;

II–პანკრეასის კუნძულებში მკვეთრად არის გამოხატული  $\beta$ -უჯრედებში დესტრუქციის ნიშნები, ვლინდება უბნები ნეკროზული უჯრედებით.

III–პანკრეასის კუნძულებში  $\beta$ -უჯრედების უმეტესი ნაწილი დანეკროზებულია, ვიზუალურად დიდი რაოდენობით არის აპოპტოზური უჯრედები. ეს ცვლილებები და მაშასადამე დაჯგუფებაც პირდაპირ ასახავს პათოლოგიური პროცესის სიმძიმეს.

ცნობილია, რომ პანკრეასის კუნძულებში  $\beta$ -უჯრედები უშუალო კონტაქტში იმყოფებიან პანკრეასის  $\alpha$  და  $\delta$  უჯრედებთან, რომლებიც თავის მხრივ აპროდუცირებენ კორმონებს გლუკაგონს და სომატოსტატინს. ალოქსანური დიაბეტის სხვადასხვა სიმძიმის დროს, ამ სამივე სახის უჯრედების ურთიერთდამოკიდებულება საკმაოდ რთულია და მოითხოვს შემდგომ შესწავლას კომპლექსში (23, 24, 26, 27, 172).

ალოქსანური დიაბეტის დროს პარალელურად  $\beta$ -უჯრედების დაზიანებისა, აღინიშნება ცვლილებები პანკრეასის  $\alpha$  და  $\delta$  უჯრედებშიაც.  $\alpha$  და  $\delta$  უჯრედები გადანაცვლებულია ცენტრისაკენ. გაზრდილია  $\beta$ -უჯრედების შესების ზედაპირი  $\alpha$  და  $\delta$  უჯრედებთან. ულტრასტრუქტურულ დონეზე და შედეგით გლუკაგონის გრანულების შემცველობა პანკრეასის კუნძულების  $\alpha$ -უჯრედებში ვიზუალურად მატულობს როგორც მსუბუქი, ისე მძიმე მიმდინარეობის ალოქსანური დიაბეტის დროს. მძიმედ მიმდინარე პათოლოგიური პროცესისას გლუკაგონის გრანულების რაოდენობა და შედეგის ინტენსიობა შედარებით მცირეა. ამგვარად, გრანულების

რაოდენობის მომატება  $\alpha$ -უჯრედებში, როგორც ჩანს დამოკიდებულია ან დაკავშირებულია ინსულინის რაოდენობაზეც და მთლიანად პათოლოგიური პროცესის სიმძიმეზე. კერძოდ, არსებობს უშუალო კავშირი ინსულინის რაოდენობასა და გლუკაგონის წარმოქმნას შორის. ცნობილია, რომ გლუკაგონი არა მარტო ძლიერი გლიკემური ფაქტორია, არამედ ის ახდენს მასტიმულირებელ ზემოქმედებას  $\beta$ -უჯრედების სეკრეციაზეც (26-28), რაც თავის მხრივ წარმოადგენს ერთ-ერთ კომპენსატორულ მექანიზმს შაქრიანი დიაბეტის დროს. არ არის გამორიცხული, რომ გლუკაგონის სეკრეციის გაძლიერება შეიძლება იყოს დაკავშირებული ინსულინის კონტრეგულაციური ფუნქციის ამოვარდნასთან, რამდენადაც ინსულინი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს  $\alpha$ -უჯრედების ადექვატური მოქმედების შენარჩუნებაში W. Ham and D. Cormack (173).

ალოქსანური დიაბეტის დროს ელექტრონულ-მიკროსკოპული კვლევით სომატოსტატინის შემცველი გრანულების რაოდენობა და შედგენის ინტენსიობა  $\delta$ -უჯრედებში გაზრდილია. თუმცა კი ამ მომატებას გააჩნია სპეციფიკური ხასიათი, რომელიც ძირითადად დამოკიდებულია პათოლოგიური პროცესის სიმძიმეზე. ალოქსანური დიაბეტის მსუბუქი მიმდინარეობის დროს სომატოსტატინის გრანულების რაოდენობა  $\delta$ -უჯრედებში თითქმის უცვლელია, მაშინ როდესაც მძიმედ მიმდინარე ალოქსანური დიაბეტის დროს ვიზუალურად სომატოსტატინის გრანულების რაოდენობა მნიშვნელოვნადაა მომატებული. ცნობილია, რომ სომატოსტატინი ამცირებს ინსულინის და გლუკაგონის სეკრეციას, აქვეითებს გლუკოზის შეწოვას ნაწლავებში. ჩატარებული ექსპერიმენტებიდან ჩანს სომატოსტატინი თამაშობს მნიშვნელოვან როლს მკვეთრად გამოხატული გლუკაგონის სეკრეციის პირობებში, ჰიპერგლიკემიის შეზღუდვის თვალსაზრისით. სომატოსტატინის ეს მოქმედება შეიძლება აიხსნას, როგორც ადგილობრივი ჰორმონის ზემოქმედება. რაც შეეხება მის მოქმედებას, როგორც ნამდვილი ჰორმონისა, უნდა გათვალისწინებული იყოს ის ფაქტი, რომ სომატოსტატინი წარმოიქმნება არა მარტო  $\delta$ -უჯრედებში, არამედ ჰიპოთალამუსის პერივენტრიკულარულ და არკუალურ ბირთვებშიც. სომატოსტატინის აქტივაცია იწვევს სომატოტროპული ჰორმონის დათრგუნვას, რაც არაპირდაპირი დიაბეტოგენური ფაქტორია W. Ham and D. Cormack (173). ამგვარად, შესაბამისი ჰორმონის მომატება ან შემცირება კუნძულის უჯრედებში მიუთითებს მისი ბიოსინთეზის გაძლიერებაზე ან შემცირებაზე. ექსპერიმენტული დიაბეტის დროს რიგი მკვლევარები (26, 31, 174) რადიოიმუნური მეთოდის საფუძველზე აღნიშნავენ

ინსულინის რაოდენობის კონცენტრაციის შემცირებას, ხოლო სომატოსტატინის და გლუკაგონის კონცენტრაციის მომატებას სისხლის პლაზმაში.

ჩატარებული ექსპერიმენტის საფუძველზე გამოვლინდა ურთიერთობა ერთი მხრივ ინსულინის შემქმნელ  $\beta$ -უჯრედებსა და შესაბამისად გლუკაგონის და სომატოსტატინის შემცველ  $\alpha$  და  $\delta$  უჯრედებს შორის. მიღებული შედეგების საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ პანკრეასის კუნძულების ენდოკრინული უჯრედების ( $\beta$ ,  $\alpha$ ,  $\delta$ ) საპასუხო რეაქცია ექსპერიმენტულ დიაბეტის პირობებში დამოკიდებულია დაავადების სიმძიმეზე და რომ პანკრეასის კუნძულების ენდოკრინული ნაწილი ნახშირწყლების ცვლის მოშლაზე პასუხობს კომპლექსურად ყველა მისი კომპონენტის მეტნაკლები მონაწილეობით.

პანკრეასი არის რთული მაღალი დონის ვასკულოირიზაციის მქონე ორგანო. პანკრეასის კუნძულებს და აცინარულ ქსოვილს აქვთ საერთო ემბრიონული წარმოშობა. პანკრეასის არტერია ამარაგებს როგორც პანკრეასის კუნძულებს, ასევე აცინარულ ქსოვილს. კუნძულების ვასკულოირიზაცია ხასიათდება შემდეგი თვისებით: კუნძულები იღებენ მეტ სისხლს, ვიდრე აცინუსები; კუნძულების სისხლძარღვებს გააჩნიათ მეტი ხვეულები და მეტი სიმკვრივე; კუნძულების კაპილარები შექმნილია ფენესტრირებული ენდოთელური უჯრედებით; კუნძულების კარგად განვითარებული ვასკულარული სისტემა განაპირობებს მათ ძლიერ ოქსიგენაციას აცინარულ ქსოვილთან შედარებით (33, 38-40).

განსხვავებული ექსპერიმენტების საფუძველზე წარმოიქმნა აზრი, რომ ენდოთელური უჯრედები განაპირობებენ კუნძულების განვითარებას (32, 37). არსებობს კუნძულების განვითარების ორსაფეხურიანი მოდელი. პირველი საფეხური-ენდოთელური უჯრედები განაპირობებენ პანკრეასის კუნძულების განვითარებას სადინრების ეპითელიდან, შედეგად კუნძულის უჯრედები უკავშირდებიან სისხლძარღვებს. მეორე საფეხურზე ახალი ენდოთელური უჯრედები ანვითარებენ კაპილარულ ბადეს კუნძულს გარეთ. ეს ორი მოდელი ხსნის, თუ როგორ არიან დაკავშირებული  $\beta$ -უჯრედები სისხლძარღვოვან სისტემასთან თავის განვითარების ადრეულ და შემდგომ პერიოდში. სწორედ ამ ორი სისტემის ურთიერთკავშირით ხდება პანკრეასის კუნძულების სეკრეტორული ფუნქციის უზრუნველყოფა (33, 35, 36).

ამგვარად პანკრეასის მიკროვასკულარული ქსელი კარგი მოდელია იმის გასაგებად, თუ როგორ ხდება ენდოთელური უჯრედების მონაწილეობა ორგანო სპეციფიურ ანთებით პროცესებში. ბოლო წლების მონაცემები პანკრეასის

მიკროცირკულაციურ წრეში მიმდინარე ცვლილებების პათო და მორფოგენეზზე შაქრიანი დიაბეტის დროს საკმაოდ ქაოტური და წინააღმდეგობრივია. ზემოთქმულიდან გამომდინარე პათოლოგიებისათვის და კლინიციკტებისათვის საკმაოდ მნიშვნელოვანია ამ ცვლილებების მორფოგენეზის კომპლექსური ანალიზი და სისტემატიზაცია.

ექსპერიმენტის დაწყებიდან 1 თვის შემდეგ, მსუბუქი მიმდინარეობის ალოქსანური დიაბეტის დროს, უმეტესი კაპილარების სანათური გაფართოებულია, კაპილარის კედელი წარმოდგენილია მხოლოდ ენდოთელით, რომელიც შეიცავს მრავალრიცხოვან ფენესტრებს. ენდოთელური უჯრედები ქმნიან კაპილარებს კუნძულებს შიგნით, რათა  $\beta$ -უჯრედების მიერ გამოყოფილ სეკრეტს შეეძლოს მოხვედრა სანათურში. ზოგ ადგილას ენდოთელი განიცდის დისტროფიას და დესკვამაციას. პანკრასის კუნძულებში  $\beta$ -უჯრედები უახლოვდება 1 ან 2 ფენესტრირებულ კაპილარს. სწორედ ფენესტრები არის ის ჩქარი გზა, რომლითაც ინსულინი შედის სისხლძარღვის სანათურში. შემაერთებელი ქსოვილის რაოდენობა მცირეა და ხელს არ უშლის სეკრეტის გადაადგილებას. სხვანაირად გამოიყურება კაპილარული ქსელის ვენური მონაკვეთი. კერძოდ, ის კაპილარები, სადაც ძირითადად მიმდინარეობს ნივთიერებათა ცვლა. ეს კაპილარები ამოყვნილია ენდოთელიოციტების თხელი შრით, რომელთა შორის ვლინდება მრავალრიცხოვანი ფენესტრები. ფენესტრებს გააჩნიათ დამახასიათებელი საფარველი-დიაფრაგმა (რომელიც ხურავს ფენესტრებს). სწორედ კაპილარების ეს მონაკვეთი ხასიათდება მაღალი განვლადობით, ვინაიდან გააჩნია განსაკუთრებული ნაპრალისებური სივრცეები-კონტაქტები ენდოთელიოციტებს შორის. ასეთი ნაპრალისებრი კონტაქტების არსებობაზე მიუთითებენ სხვა ავტორებიც Zycharov, (149).

პათოლოგიური პროცესის პროგრესირებასთან ერთად სხვადასვა მონაკვეთში გვხვდება არათანაბარზომიერი კაპილარები, საკმაოდ მსხვილი ენდოთელური შრით. კარგად ჩანს ენდოთელიოციტების ბირთვები. საინტერესოა, რომ ამ მონაკვეთში ცოტაა ენდოთელიოციტებს შორის ფენესტრები ასეთ მონაკვეთებში კაპილარების ენდოთელში გაზრდილია ვაკუოლების, ვეზიკულების, კავეოლების რაოდენობა. ამგვარად კავეოლები, ვეზიკო-ვაკუოლები, როგორც ჩანს ის გზებია, რომელიც ხელს უწყობს ინსულინის ტრანსენდოთელურ გადაადგილებას ალოქსანური დიაბეტის დროს და წარმოადგენს ადაპტაციურ კომპენსატორული პროცესის გამოსატულებას. ერთეულ ენდოთელურ უჯრედებში გვხვდება ცხიმის წვეთები.

სისხლძარღვების კედელი მნიშვნელოვანი მეტაბოლური უნარის მქონე ორგანოა, რომელსაც აქვს უნარი ისეთი კომპონენტების წარმოქმნისა და სინთეზირებისა, როგორცაა კოლაგენი, ელასტინი, გლიკოზამინგლიკანები და ამავე დროს მონაწილეობა მიიღოს პლაზმის სხვადასხვა კომპონენტების კატაბოლიზმში, პირველ რიგში ლიპიდების, ე.ი. იმ ნივთიერებების, რომლებსაც გააჩნიათ უნარი გაიარონ უჯრედულ ბარიერში და შემდეგ შეადწინონ ინტიმაში. ექსპერიმენტის ადრეულ ვადებზე სისხლძარღვის კედელში ლიპიდების მოხვედრა შეიძლება იყოს არარეგულირებადი ენდოციტოზის შედეგად, ან კიდევ ენდოთელიოციტებს შორის სივრცის გაზრდის გამო. მოგვიანებით კი უკვე ლიპიდების ტრანსპორტი ხდება დაზიანებული, დაშლილი ენდოთელიოციტების კერებში.

მძიმედ მიმდინარე ალოქსანური დიაბეტის დროს (გლუკოზა სისხლში 250 მგ/%) პერიკაპილარული სივრცე გაზრდილია. არტერიოლები წარმოდგენილია ერთის მხრივ შეშუპებული ენდოთელური უჯრედებით, მეორეს მხრივ გამომშრალი, გაუწყლოვანებელი ენდოთელიოციტებით. ასეთ უჯრედებში ორგანელებს გააჩნიათ გამომშრალი, წვრილი წარმონაქმნების შეხედულება: ენდოთელის პლაზმოლემა გაფაშრებულია, მემბრანები განშრეებული. ზოგჯერ აღინიშნება პლაზმოლიზიც. ხშირ შემთხვევაში მემბრანის ნაგლეჯები მოჩანს კაპილარის სანათურშიც. ზოგიერთი კაპილარის სანათური შევსებულია თრომბოციტებით და ერითროციტებით, როგორც ჩანს ენდოთელის დაზიანებას მოჰყვება ერითროციტების ზედაპირის შეცვლა (ერითროციტები გლიკოზირებული ჰემოგლობინით და შეცვლილი ზედაპირით), მათი ავლუტინაცია, სტაზი და ბოლოს თრომბოციტების ადგეზია. ზოგ მონაკვეთებში ენდოთელი განიცდის პროლიფერაციას. გვხდება ახლად წარმოქმნილი სისხლძარღვები. ელექტრონულ-რადიოავტოგრაფიული კვლევით ასეთ ადგილებში ენდოთელური უჯრედები მონიშნება  $H^3$ -თიმიდინზე. იმუნოჰისტოქიმიური კვლევით კუნძულების კაპილარების ენდოთელის ციტოპლაზმაში აღინიშნება CD 34-ის ექსპრესია. ზოგიერთი ავტორების მონაცემებით (36) ინსულინის დეფიციტი აძლიერებს ვასკულარულ ენდოთელური ზრდის ფაქტორის (WEGF-A) სეკრეციას და ხელს უწყობს ახალი სისხლძარღვების წარმოქმნას. რიგი ავტორების (36, 38, 175) აზრით ინსულინ დეფიციტურ თაგვებში კაპილარები კუნძულებში მეტია და კუნძულებიც დიდია. ამგვარად ჩვენ ვთლით, იქ სადაც ინსულინის დეფიციტია WEGF-A-ს გამოყოფა გაძლიერებულია, ეს კი თავის მხრივ ხელს უწყობს ახალი კაპილარების წარმოქმნას. როგორც ჩანს WEGF-A ფაქტორის ზრდის საპასუხოდ ხდება

ენდოთელის პროლიფერაციის გაძლიერება, ენდოთელის მიგრაცია და ახალი სისხლძარღვების წარმოქმნა პანკრეასის კუნძულებში, რაც დასტურდება იმუნოჰისტოქიმიური და ელექტრონულ-რადიოავტოგრაფიული კვლევით. ამგვარად ენდოთელური უჯრედები წარმოქმნიან ახალ კაპილარებს კუნძულის შიგნით რაც ასევე წარმოადგენს კომპენსატორულ ადაპტაციური პროცესის გამოხატულებას.

ალოქსანური დიაბეტის დროს მორფოლოგიური ცვლილებების კომპლექსი ვითარდება პანკრეასის კუნძულების მიკროცირკულაციური წრის ყველა რგოლში, ზიანდება არტერიოლები, კაპილარები, ვენულები, სისხლძარღვთშორისი ანასტომოზები. ჩვენი მონაცემებით პირველ რიგში ზიანდება არტერიოლები. პათოლოგიური ცვლილებები ვითარდება წვრილი სისხლძარღვების ყველა სტრუქტურებში, აღინიშნება სისხლძარღვის კედლის ჰიალინოზი, პლაზმური გაჟღენთვა, კედლის გასქელება, ინტიმის გაფაშრება და ადგილ-ადგილ ენდოთელის პროლიფერაცია, კუნძულების გაზრდა ახლადწარმოქმნილი კაპილარების ხარჯზე.

ამგვარად პანკრეასის კუნძულების ენდოთელური უჯრედები თამაშობენ მნიშვნელოვან როლს I ტიპის დიაბეტის დროს. ენდოთელური შრე წარმოადგენს მნიშვნელოვან ბარიერს სისხლის უჯრედებისათვის. β-უჯრედები და მიკროვასკულარული სისტემა ერთად, კოოპერირებულად მონაწილეობენ გლუკოზის პომეოსტაზში (33, 40).

ალოქსანური დიაბეტის დროს ალტერაციულ ცვლილებებს კუნძულების ენდოთელში (დისტროფია, დესკვამაცია), მოსდევს ანთებითი და იმუნური უჯრედების მიგრაცია ტრანსენდოთელურ სივრცეში და ქსოვილებში, β-უჯრედების შემდგომი დაზიანებით. პათოლოგიური პროცესის პროგრესირებასთან ერთად აღინიშნება სტრომის შეშუპება, რაც როგორც ჩანს განპირობებულია სისხლძარღვის კედლის გამტარობის გაზრდით. პერიკაპილარულ სივრცეში ვლინდება ამორფული წვრილმარცვლოვანი მასა და მკვეთრად ოსმიოფილური ერთეული უხეში კოლაგენური ბოჭკოები. კაპილარების გასწვრივ განლაგებული კოლაგენური ბოჭკოები ღრმად შედიან კუნძულებში. პერიკაპილარულ სივრცეში და კუნძულებში აღინიშნება ინფილტრაცია ფიბრობლასტებით, ლიმფოციტებით, მაკროფაგებით და პლაზმოციტებით. დეენდოთილიზაციის ზონაში ხშირად ჩანს ლიმფოციტების ადჰეზია. ენდოთელის დაზიანების ადგილებში ლიმფოციტები გვხვდება მონოციტებთან და გრანულოციტებთან ერთად. ზოგჯერ ქაფისებრი უჯრედების გრძელი მორჩები ნაწილობრივ გარს ეხვევიან ლიმფოციტებს.



ლექტრონული-რადიოავტოგრაფიით ბევრი ლიმფოციტის ბირთვი მონიშნება  $H^3$ -თიმიდინზე, რაც მიუთითებს ამ უჯრედების პროლიფერაციული აქტივობის ზრდაზე, ამაზევე მიუთითებენ რიგი ავტორები (35, 39, 149). მძიმედ მიმდინარე პათოლოგიური პროცესის დროს პანკრეასის კუნძულებში ენდოკრინულ უჯრედებს შორის გამოვლენილი ლიმფოციტები აწვება და აზიანებს ენდოკრინულ უჯრედებს. ასეთ ლიმფოციტებს გააჩნიათ ორგანელებით ღარიბი ციტოპლაზმა, მარცვლოვანი ენდოპლლაზმური ბადის შტრიხებით და მიტოქონდრიების უმნიშვნელო რაოდენობა.

ექსპერიმენტის დაწყებიდან 1 თვის შემდეგ განსაკუთრებით ბევრია საშუალო ზომის, ვარსკვლავისებური მოყვანილობის ფიბრობლასტები. ელექტრონულ-რადიოავტოგრაფიული მეთოდით კვლევისას მსუბუქად მიმდინარე ექსპერიმენტული დიაბეტის დროს ფიბრობლასტები ინტენსიურად მონიშნება  $H^3$ -თიმიდინით, ზოგიერთი კი  $H^3$ -ურიდინით. მძიმედ მიმდინარე პათოლოგიური პროცესის დროს ფიბრობლასტების ციტოპლაზმა აქტიურად მონიშნება  $H^3$ -ურიდინით რაც მიუთითებს კოლაგენის ინტენსიურ პროდუქციაზე.

ალოქსანის შეყვანიდან 1 თვის შემდეგ აღნიშნება ძლიერი მონონუკლეარული ინფილტრაცია, როგორც პანკრეასის კუნძულებში, ისე მათ გარშემო. იმუნოციტები, რომლებიც იდენტიფიცირებულია მაკროფაგებად ვლინდება პანკრეასის კუნძულებში. მაკროფაგების დიდი ნაწილი იმყოფება ფაგოციტოზის სტადიაში და ინელებს დაშლილ  $\beta$ -უჯრედებს და ლიპიდებს. მაკროფაგების მნიშვნელოვან როლზე დაზიანებულ კუნძულებში მიუთითებენ მკვლევარები (41). მაკროფაგების ციტოპლაზმაში აღინიშნება სხვადასხვა ზომის და სიმკვრივის ლიზოსომების არსებობა. ამ ადგილებში ზოგჯერ ჩანს კონტაქტი გრანულარული და აგრანულარული ენდოპლაზმის ბადეებს შორის. მაკროფაგებს გააჩნიათ სხვადასხვა ზომის წანაზარდები, ფსევდოპოიდები. ელექტრონულ-რადიოავტოგრაფიული კვლევით მაკროფაგები აქტიურად მონიშნება რნმ-ის წინამორბედით. მაკროფაგები სისხლძარვის კედლის ერთ-ერთი ძირითადი შემადგენელი ნაწილია, რომლებიც შთანთქავენ რა ლიპიდებს, ტრანსფორმირდებიან ქაფისებრ უჯრედებში. რიგი ავტორებისა დიდ ყურადღებას უთმობს მონოციტარულ წარმოშობის მაკროფაგებს, ვინაიდან მათ დიდი რაოდენობით გააჩნიათ ლიპიდ-რეცეპტორები ანუ “სკვენჯერ” რეცეპტორები დაბალი სიმკვრივის ლიპიდების (LDL და VLDL) შთანთქმისათვის. რეცეპტორებით განაპირობებული ლიპიდების შტანთქვა მიმართულია ჰომეოსტაზის

შენარჩუნებისაკენ ორგანიზმში. ლიპიდების არსებობა სისხლში ასტიმულირებს ენდოთელის ჰემატაქსიკური ფაქტორის სეკრეციას, რომელიც ხელს უწყობს მონოციტების “გამოთესვას” სისხლიდან, მონოციტები თავის მხრივ ამზადებენ ენდოთელის ზედაპირს მონოციტების ადჰეზიისათვის. სწორედ ამ ჯაჭვით არის წარმოდგენილი კომპენსატორულ შეგუებითი რეაქცია, რომელიც მიმართულია “სკვენჯერ” უჯრედების მოსაზიდად სისხლძარღვის კედელში, რომლებიც მონაწილეობენ ლიპიდების კატაბოლიზმში.

ელექტრონულ-მიკროსკოპული და ელექტრონულ-რადიოავტოგრაფიული კვლევის მონაცემები ამტკიცებენ, რომ ალოქსანური დიაბეტის დროს გვხვდება განსხვავებული სიმწიფის და ფუნქციური აქტივობის მაკროფაგები, ლიმფოციტები, პლაზმოციტები, ფიბრობლასტები. ამ უჯრედების ფუნქციური მდგომარეობა და რაოდენობრივი ცვლილებები დაკავშირებულია ალოქსანური დიაბეტის სიმძიმესთან. დიაბეტის პროგრესირების შესატყვისად აღინიშნება მაკროფაგების რაოდენობის შემცირება; მწიფე  $H^3$ -ურიდინით მონიშნული ფიბრობლასტების რაოდენობის ზრდა, სათანადოდ კოლაგენის ინტენსიური წარმოქმნა, დნმ-ზე და რნმ-ზე მონიშნული ლიმფოციტების რაოდენობის ზრდა, რაც როგორც ჩანს განპირობებულია ადგილობრივი იმუნური რეაქციების რღვევით.

შაქრიანი დიაბეტის დროს მნიშვნელოვან თეორიულ და პრაქტიკულ ინტერესს წარმოადგენს პანკრეასის კუნძულებში მიმდინარე  $\beta$ -უჯრედების აღდგენითი პროცესები. ცნობილია, სტრუქტურულ დონეზე ინსულარული უკმარისობის კომპენსაცია ძირითადად ორი გზით ხორციელდება:

- 1) ჰორმონოპროდუქციის გაძლიერებით დარჩენილი  $\beta$ -უჯრედების ფუნქციური აქტივობის გაზრდის ხარჯზე (19, 46, 47, 69) და
- 2) ინსულარული უჯრედების პროლიფერაციის გზით. თუმცა კი, ისიც უნდა ითქვას, რომ დიაბეტის დროს  $\beta$ -უჯრედების პროლიფერაცია მნიშვნელოვნად ჩამორჩება მათი დაზიანების ხარისხს.

ამჟამად  $\beta$ -უჯრედების ნაკლოვანების შესავსებად განიხილება ორი ძირითადი მიმართულება:

- 1)  $\beta$ -უჯრედების მიღება *in vivo* და შემდგომ ტრანსპლანტაცია (66, 176).
- 2)  $\beta$ -უჯრედების მასის ზრდა (45, 58, 117, 177).

დღესდღეობით, რეგენერაციული მედიცინის მიზანია მრავალი დაავადების სამკურნალოდ, თერაპიაში გამოიყენოს ზრდასრული ცხოველების ორგანოში არსებული გარდამავალი ტიპის წინამორბედები და ღეროვანი უჯრედები (70, 81,

93). ახალი კვლევებისა და ჰიპოთეზების საფუძველზე გამოყოფილია  $\beta$ -უჯრედების აღდგენის განსხვავებული გზები:

1. არსებული  $\beta$ -უჯრედების პროლიფერაცია, რეპლიკაცია და რეგენერაცია (52, 53, 58, 60, 117, 178).
2. პანკრეასის სადინრების ეპითელის ნეოგენეზი და დიფერენციაცია (63, 72, 74, 75, 79).
3. კუნძულშიდა არსებული უჯრედების ნეოგენეზი (86-88).
4. პანკრეასის დიფერენცირებული უჯრედების აცინარული, სადინროვანი, დეროვანი უჯრედების და პანკრეასის გარეთ არსებული უჯრედების ტრანსდიფერენციაცია (77, 80, 83, 143, 150, 151, 154, 155, 179).

უჯრედების გენერაციის საკითხი წინამორბედი უჯრედიდან საკმაოდ საკამათოა და განსხვავებული. დიდი ხნის განმავლობაში მეცნიერები ვარაუდობდნენ, რომ მხოლოდ ემბრიონულ დეროვან უჯრედებს გააჩნიათ სხვადასხვა ტიპის ქსოვილების შექმნის უნარი. ემბრიონული დეროვანი უჯრედების დიფერენციაცია  $\beta$ -უჯრედებში მნიშვნელოვანი მიდგომაა  $\beta$ -უჯრედების წყაროს შესაქმნელად. სერიოზული ძაღები (6, 97, 109, 180) იყო მიმართული ემბრიონული დეროვანი უჯრედების დიფერენციაციით მიეღოთ  $\beta$ -უჯრედი. თავგების და ადამიანის ემბრიონის დეროვან უჯრედებთან მუშაობამ აჩვენა, რომ ემბრიონის დეროვანი უჯრედიდან  $\beta$ -უჯრედების ნამდვილი ფენოტიპის მიღება ძნელია. თუმცა ცხოველების პანკრეასში აღმოჩენილი იყო დეროვანი წინამორბედები, რომლებიც ფორმირდებოდნენ  $\beta$ -უჯრედებში სტიმულაციის შემდეგ. წინამორბედები, რომლებიც მიღებული იყო ემბრიონიდან წარმოადგენდნენ ნამდვილ დეროვან უჯრედებს, მაშინ როდესაც წინამორბედები ზრდასრული ვირთაგვების პანკრეასიდან წარმოადგენდნენ დედიფერენცირებულ უჯრედებს (91, 96, 98, 111).

რიგი ავტორების აზრით (55, 56, 74, 86, 90, 181, 182) ცხოველების პანკრეასში აღმოჩენილი წინამორბედები ფორმირდებიან  $\beta$ -უჯრედებში სადინრების ეპითელიდან, აცინარული უჯრედიდან, კუნძულებში არსებული სხვა ენდოკრინული უჯრედიდან და პანკრეასის გარეთ არსებული სხვა ორგანოების უჯრედიდან (დვიძლი, ნაწლავის ეპითელი, ძვლის ტვინი). ინტერესს მოკლებული არ არის ის ფაქტი, რომ არაპანკრეასის წარმოშობის დიფერენცირებულმა უჯრედებმა შეიძლება აწარმოონ ინსულინის ექსპრესია პანკრეასის ტრანსკრიპციული ფაქტორების გამოყენების შემდგომ (59, 69, 118, 119, 155, 183).

კვლევის საფუძველზე ალოქსანის შეყვანიდან უკვე 1 თვის შემდეგ პანკრეასში გამოვლენილი იყო კუნძულ გარეთ არსებული გარდამავალი ტიპის უჯრედები. ეს უჯრედები მდებარეობენ კუნძულებთან ახლოს და ამავე დროს უშუალო შეხებაში იმყოფებიან აცინოზურ და სადინროვან უჯრედებთან. ნახევრად თხელ ანათალებზე საზღვარი აცინარულ და გარდამავალი ტიპის უჯრედებს შორის მკვეთრადაა გამოხატული. ჩატარებული დაკვირვების საფუძველზე შეიძლება დავუშვათ, რომ ალოქსანური დიაბეტის დროს გარდამავალი ტიპის უჯრედები გვხდება კუნძულ გარეთ, ერთ წილში შეიძლება იყოს 1-2 ასეთი უჯრედი. გარდამავალი ტიპის უჯრედები ვლინდება ალოქსანური დიაბეტის საშუალო სიმძიმის პათოლოგიური პროცესის დროს და არ ვლინდება მძიმე ფორმის შემთხვევაში. მოყვანილი ფაქტი გვაძლევს საფუძველს ჩავთვალოთ ეს უჯრედები კომპენსაციურ ადაპტაციური პროცესის გამოხატულებად ალოქსანური დიაბეტის დროს. სწორედ ამიტომ, კომპენსაციურ ადაპტაციური პროცესების შესწავლისას მნიშვნელოვან ყურადღებას იქცევენ გარდამავალი ტიპის ინსულინის გრანულების შემცველი უჯრედები და მათი ლოკალიზაცია.

პანკრეასის კუნძულების  $\beta$ -უჯრედების გენერაცია როგორც ჩანს ხდება ცხოველების (თაგვი, ვირთაგვა, ბოცვერი) პანკრეასში არსებული წინამორბედებისაგან სხვადასხვა სტიმულატორების გამოყენების შედეგად (67, 123, 125, 130, 132, 184, 185). კერძოდ გლუკაგონის მსგავსი პეპტიდები, ექსედინ-4, გასტრინი, ზრდის ფაქტორები, აქტივინ-A, ბეტაცელულინი ეს ის ნივთიერებებია, რომლებსაც შეუძლიათ  $\beta$ -უჯრედების რეგენერაციის გაძლიერება. მომავალში სწორედ, ეს იქნება ახალი მიმართულება შაქრიანი დიაბეტის მკურნალობის სფეროში. ცხოველების პანკრეასში მყოფი წინამორბედებისაგან პანკრეასის უჯრედების რეგენერაციას თაგვებსა და ვირთაგვებში პანკრეასის სხვადასხვა დაზიანების შემდეგ ასევე აღნიშნავენ რიგი მკვლევარებისა (92, 186, 187).

$\beta$ -უჯრედების წინამორბედებისა და დეროვანი უჯრედების სტიმულირების მიზნით ჩვენს მიერ გამოყენებული იყო ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერება პლაფერონი (ამნიოტური პეპტიდი), პრეპარატი რომელიც მიღებულია პლაცენტის ამნიოტური გარსიდან და ხასიათდება იმუნომამოდულირებელი, ანთების საწინააღმდეგო, ანტიოქსიდატური, ანტივირუსული, ანტიაპოპტური, ჰიპოგლიკემიური თვისებებით. პლაფერონის ზემოქმედების შემდეგ განსაკუთრებულ ყურადღებას იპყრობს გარდამავალი ტიპის ერთმანეთისაგან განსხვავებული უჯრედები. ამ გარდამავალი ტიპის უჯრედებს პანკრეასში აქვთ განსხვავებული

ლოკალიზაცია. ეს უჯრედები იმყოფებიან დიფერენციაციის და სიმწიფის სხვადასხვა ხარისხში და მდგომარეობში. ელექტრონულ-მიკროსკოპული კვლევით რიგ სადინრების ეპითელურ უჯრედებში გამოვლენილია ინსულინის გრანულები. იმუნოჰისტოქიმიური კვლევით სადინრების ეპითელურ უჯრედების ციტოპლაზმაში აღინიშნება CK 19-ის ძლიერი ექსპრესია, ხოლო კუნძულებთან ახლოს არსებული სადინრების ერთეული ეპითელური უჯრედები იღებებიან ასევე ანტი ინსულინზე. როგორც ჩანს პლაფერონი ააქტიურებს სადინრების უჯრედების სპეციფიურ გენს, ძლიერდება ამ უჯრედების პროლიფერაცია და შესაბამისად CK 19-ის ექსპრესია. ჩვენ ვეთახმებით იმ ავტორების (76, 188, 189) აზრს, რომლებიც  $\beta$ -უჯრედების წინამორბედებად მიიჩნევენ პანკრეასის სადინრების ეპითელურ უჯრედებს. სავარაუდოა, რომ მოუმწიფებელი უჯრედები სადინროვანი ფაზის გავლით გადადიან დიფერენცირებულ  $\beta$ -უჯრედებში. ამგვარად, როგორც ჩანს პლაფერონი ააქტიურებს  $\beta$ -უჯრედების ნეოგენეზს სადინროვანი უჯრედებიდან. ელექტრონულ-მიკროსკოპული კვლევის საფუძველზე ჩვენ მიერ გამოვლენილი იყო ასევე ერთეული აცინარული უჯრედები, რომლებიც ატარებენ როგორც აცინარულ, ასევე  $\beta$ -უჯრედების ნიშან თვისებებს. ელექტრონოგრაფიაზე ზოგ უჯრედში ინსულინის გრანულების რაოდენობა მცირეა, ზოგიერთში კი ბევრი. გარდამავალი ტიპის უჯრედების პოლუსი, რომელიც მიქცეული იყო კუნძულისაკენ შეიცავს  $\beta$ -უჯრედებისათვის დამახასიათებელ გრანულებს, მკვეთრად გამოხატული გარსით, მკვრივი გულით და ასიმეტრიული ნათელი არშიით. ციტოპლაზმის ეს მონაკვეთი დაბალი ელექტრონული სიმკვრივისაა, ვინაიდან ის თავისუფალია ორგანელებისაგან. მარცვლოვანი ენდოპლაზმური ბადის ცისტერნებს არ გააჩნიათ ეგზოკრინული უჯრედებისათვის დამახასიათებელი პარალელურობა და წარმოდგენილი არიან ვეზიკულებით და ერთმანეთში გადახლართული მოკლე ცისტერნებით, მცირე რაოდენობითაა რიბოსომები. ზოგიერთ უჯრედში მარცვლოვანი ენდოპლაზმური ბადის რეტიკულუმი ვლინდება ჩანართის სახით, სწორედ ამ უბნებში დიდი რაოდენობითაა  $\beta$ -ინსულინციტების გრანულები. მიტოქონდრიები წვრილია, შეიცავს ერთეულ კრისტებს და ნათელ მატრიქსს, რაც დამახასიათებელია ასევე  $\beta$ -უჯრედებისათვის. ციტოპლაზმის სხვა უბნებში შენარჩუნებულია მარცვლოვანი ენდოპლაზმური ბადის ცისტერნების პარალელურობა. ამავე დროს მიტოქონდრიები მსხვილია, მომრგვალო-ოვალური ფორმის, ელექტრონულად მკვრივი მატრიქსით და მრავალრიცხოვანი კრისტებით, აქვე ვლინდება ზიმოგენური გრანულები ე.ი. ყველაფერი ის რაც ახასიათებს

ეგზოკრინულ უჯრედებს. ელექტრონოგრაფიაზე ნაწილი უჯრედებისა მოთავსებულია აცინუსებთან ახლოს და შეიცავს პანკრეასის კუნძულების  $\beta$ -უჯრედებისათვის დამახასიათებელ გრანულებს. ეს გრანულები იმყოფებიან ან პერინუკლეარულ ზონაში ან კიდევ უჯრედის ერთ-ერთ პოლუსთან. ზოგ ასეთ გარდამავალი ტიპის უჯრედში ინსულინის გრანულების გვერდით მოთავსებულია ზომოგენური გრანულები. ამ უჯრედების ბირთვის აქვს გარდამავალი (შუალედური) აგებულება, კერძოდ ქრომატინის მასაში სჭარბობს ეუქრომატინი. იმუნოჰისტოქიმიური კვლევით ზოგიერთი ასეთი უჯრედი იღებება ანტი ინსულინზე. ჩვენ ასევე ვიზიარებთ იმ ავტორების (80, 143, 150). აზრს, რომლებიც მიუთითებენ აცინო ინსულარულ ტრანსდიფერენციაციის შესაძლებლობაზე.

პანკრეასის კუნძულებში იშვიათად ვლინდება გარდამავალი ტიპის უჯრედები, რომელიც ერთდროულად შეიცავდნენ  $\alpha$ -უჯრედისათვის დამახასიათებელ გლუკაგონის და  $\beta$ -უჯრედებისათვის დამახასიათებელ ერთეულ ინსულინის გრანულებს.

პანკრეასის კუნძულების  $\beta$ -უჯრედების წინამორბედების წარმოშობაზე და ბუნებაზე არსებული კვლევები ურთიერთსაწინააღმდეგოა, პრობლემატურია და დღესაც წარმოადგენს დისკუსიის საგანს. მთელი რიგი ავტორების (73, 86, 95, 151, 190). მიერ კარგად არის აღწერილი და დოკუმენტირებული  $\beta$ -უჯრედების ნეოგენეზი სადინრების ეპითელიდან, აცინო-ინსულარულ ტრანსდიფერენციაციაზე მიუთითებენ რიგი მკვლევარები (151, 154, 191), ზოგი ავტორი (87, 88)  $\beta$ -უჯრედების პოტენციურ წყაროდ მიიჩნევენ თვით კუნძულებში არსებულ ენდოკრინულ უჯრედებს. პანკრეასის კუნძულების ენდოკრინულ უჯრედებს შორის გლუკაგონის წარმომქმნელი უჯრედები არის პირველი ენდოკრინული უჯრედები, რომლებიც განიცდიან დიფერენციაციას და ტრანსფორმაციას ინსულინის წარმომქმნელ უჯრედებში (86). ზოგიერთი მკვლევარის (52, 53, 58, 117) აზრით  $\beta$ -უჯრედების წარმოქმნა ხდება კუნძულებში ფაკულტატური უჯრედების პროლიფერაციით და რეპლიკაციით. ეპითელურ მეზენქიმურ გარდაქმნაზე წერენ რიგი ავტორებისა (95, 157, 179, 192).

ამგვარად ჩვენი მონაცემები ემთხვევა იმ მკვლევარების (47, 81, 156) აზრს, რომლებიც მიუთითებენ გარდამავალი ტიპის  $\beta$ -უჯრედების წინამორბედების არსებობაზე პანკრეასში. ეს უჯრედები იმყოფებიან ფუნქციურად მოსვენებულ მდგომარეობაში როგორც პათოლოგიის, ისე ფიზიოლოგიის პირობებში და ამ გარდამავალი ტიპის უჯრედებიდან შესაძლებელია ენდოკრინული უჯრედების

წარმოქმნა სტიმულაციის შემდეგ, თუმცა კი ზოგიერთი ავტორი (70, 91, 93) β-უჯრედების წინამორბედებად მიიჩნევს დამოუკიდებელ ღეროვან უჯრედებს, რომლის ფუნქცია ჯერ კიდევ გაურკვეველია.

ჩატარებული დაკვირვების საფუძველზე შეიძლება დაუშვათ, რომ ალოქსანური დიაბეტის დროს β-უჯრედების ნიშან-თვისებების მქონე გარდამავალი ტიპის უჯრედები გვხვება როგორც კუნძულ გარეთ ასევე კუნძულებშიც. პანკრეასის სადინროვან, აცინარულ და კუნძულების რიგ ენდოკრინულ უჯრედებს და ღეროვან უჯრედებს აქვთ უნარი ნეოგენეზის, რეპლიკაციის, დიფერენციაციის, ტრანსდიფერენციაციის გზით გარდაიქმნან β-უჯრედებად რიგი სტიმულატორების, ჩვენს შემთხვევაში პლაფერონით ზემოქმედების შემდეგ. სწორედ მასტიმულირებელი ფაქტორების გამოყენება ზრდასრული ცხოველების პანკრეასში არსებული წინამორბედების მიმართ, შეიძლება გახდეს β-უჯრედების მასის ზრდის მიზეზი.

ჩვენი კვლევის საფუძველზე პლაფერონით ზემოქმედების შემდეგ განსაკუთრებულ ყურადღებას იპყრობს იზოლირებულად მყოფი β-უჯრედები. ეს უჯრედები არ არიან ორგანიზებული კუნძულებში. ჩვენს მიერ ექსტრა ინსულარულ კომპონენტად მიღებული იყო ის უჯრედები, რომლებიც შეიცავს ინსულინის მწიფე გრანულებს და რომლებშიაც კარგად ვლინდება ბირთვი. უჯრედების სიმწიფის და ფუნქციური აქტივობის დასადგენად ჩატარებულია ელექტრონულ-მორფომეტრული კვლევა. მიღებული მონაცემები დამუშავებულია სტატისტიკურად. დათვლილია ინსულინის გრანულების რაოდენობა, ნათელი და მუქი ინსულინის გრანულების რაოდენობა და ამ გრანულების პროცენტული შესაბამობა, ინსულინის გრანულების დიამეტრი და მათ მიერ დაკავებული

სივრცე. მიღებულ მონაცემებს ვადარებდით ალოქსანის და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების პანკრეასის კუნძულების β-უჯრედების ინსულინის გრანულებს.

ელექტრონულ-მორფომეტრულმა კვლევამ გვიჩვენა არსებული სხვაობა დათვლილ პარამეტრებს შორის. მიღებული მონაცემების საფუძველზე დადგინდა, რომ იზოლირებულ β-უჯრედებში ალოქსანურ და საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით მნიშვნელოვნად მომატებულია ნათელი ინსულინის გრანულების რაოდენობა. ჩვენ ვვარაუდობთ, რომ ნათელი გრანულების მატება მიუთითებს ამ β-უჯრედების უნარზე აწარმოონ ინსულინის სწრაფი სეკრეცია განსხვავებით მუქი გრანულებისაგან, რომელთა სიჭარბე მიუთითებს ძირითადად სეკრეტის დაგროვებაზე. ჩვენ ვეთანხმებით იმ ავტორების აზრს (9, 20, 169, 193), რომლებიც

ნათელი ინსულინის გრანულების მატებას  $\beta$ -უჯრედებში უკავშირებენ ინსულინის სწრაფ სეკრეციას.

ამგვარად ჩვენი კვლევის საფუძველზე შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ პანკრეასს გააჩნია უჯრედული პლასტიურობა და აქვს უნარი დასაბამი მისცეს მულტიპოტენტურ პროგენიტორებს, რასაც ასევე აღნიშნავენ რიგი მკვლევარებისა (74, 135, 137, 176, 194). ჩვენი შედეგები თვალნათლივ მიუთითებენ, რომ პანკრეასის სადინროვან, აცინარულ, ენდოკრინულ და ღეროვან უჯრედებს აქვთ პოტენციური დიფერენცირდნენ პანკრეასის  $\beta$ -უჯრედებში. სწორედ ეს არის პირველი ნაბიჯი  $\beta$ -უჯრედების რეგენერაციისა *in vitro* და წარმოადგენს დიაბეტის ახალი თერაპიული მკურნალობის საფუძველს. პლაფერონი ხელს უწყობს პანკრეასში არსებული წინამორბედი უჯრედების  $\beta$ -უჯრედებში ნეოგენეზის, დიფერენციაციის, ტრანსდიფერენციაციის პროცესს. საგარაუდოა, რომ პლაფერონი ვირთაგვების პანკრეასში ასტიმულირებს  $\beta$ -უჯრედების გენერაციას წინამორბედი და ღეროვანი უჯრედიდან.

ჩვენი მონაცემების საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ არსებული მასტიმულირებელი ფაქტორის გამოყენება ამცირებს ჰიპერგლიკემიას, მაგრამ არ დაჰყავს გლუკოზა მიღებულ ნორმამდე. ვაჩვენებთ რა  $\beta$ -უჯრედების წინამორბედების არასრულფასოვნებას გამოიმუშაონ ინსულინის საკმარისი რაოდენობა ვვარაუდობთ, რომ არსებული მიდგომის შეზღუდული შესაძლებლობები შეიძლება გამოწვეული იყოს შემდეგი მიზეზებით:

- 1) დიფერენცირებული უჯრედების არასრული დედიფერენციაცია წინამორბედ უჯრედების მგომარეობამდე;
- 2) დედიფერენცირებული წინამორბედების არასაკმარისი რედიფერენციაცია  $\beta$ -უჯრედებში;
- 3) ინსულინის მწარმოებულ უჯრედების შეზღუდული უნარი, აწარმოონ პროლიფერაცია და მომწიფდნენ გლუკოზაზე მორეაგირე უჯრედების დონემდე.

პლაფერონი ასევე გარკვეულ გავლენას ახდენს მიკროვასკულარულ კალაპოტში მიმდინარე ცვლილებებზე. პლაფერონით ზემოქმედების შემდეგ ვირთაგვების პანკრეასის კუნძულების სინუსოიდებში ენდოთელი თხელია, ფენესტრირებული. ჩვენი ვარაუდით პლაფერონი აძლიერებს ანტიოქსიდაციურ და ანტიინფლამაციურ პროცესებს, არეგულირებს ოქსიდაციურ მეტაბოლიზმს ვასკულარულ სისტემაში, აღადგენს რედოქს დამოკიდებულ ნიტრიტ ოქსიდების აქტივობას და ამცირებს სინუსური კაპილარების ენდოთელის დაზიანების



ხარისხს. ზოგ მონაკვეთებში ენდოთელი განიცდის ძლიერ პროლიფერაციას. ჩნდება ახლად წარმოქმნილი სისხლძარღვები. ელექტრონულ-რადიოავტოგრაფიული კვლევით ამ მონაკვეთებში ენდოთელი აქტიურად მონიშნება  $H^3$ -თიმიდინით, ხოლო იმუნოჰისტოქიმიური კვლევით კუნძულების კაპილარების ენდოთელის ციტოპლაზმაში აღინიშნება CD 34-ის ძლიერი ექსპრესია, რაც მიუთითებს ანგიოგენეზის პროცესის მკვეთრ ზრდაზე. CD 34-ის მიმართ პოზიტიური უჯრედები გაბნეულია მთელ პანკრეასში. რაც თავის მხრივ მიანიშნებს ძვლის ტვინის წარმოშობის დეროვანი უჯრედების მობილიზაციის აქტივაციაზე. პლაფერონის ზემოქმედების შემდეგ კუნძულების პერიკაპილარულ სივრცეში აღინიშნება ფიბროზული ჩანართების შემცირება. ჩვენი ვარაუდით ეს გამოწვეულია მაკროფაგების აქტივაციით. როგორც ჩანს პლაფერონის ზემოქმედებით, იზრდება ლიზოსომების ენზიმებით ექსკრეტი და შესაბამისად ძლიერდება ბოჭკოების ლიზისი.

ამგვარად აშკარაა, რომ ძირითად მომენტს, რომელიც განაპირობებს დაავადების მანიფესტაციას, მისი მიმდინარეობის სიმძიმეს არის პანკრეასის კუნძულების  $\beta$ -უჯრედების დაზიანების ხარისხი. კვლევის შედეგების ანალიზი საშუალებას გვაძლევს დავადგინოთ, რომ ალოქსანური დიაბეტის დროს პანკრეასის კუნძულებში აღინიშნება უჯრედების ძლიერი დესტრუქცია, ნეკროზი და აპოპტოზი, რომლის პათოგენურ საფუძველს წარმოადგენს ცვლილებები მიკროცირკულაციურ სისტემაში (ენდოთელის დისტროფია, დესკვამაცია, ჩამოფცქვნა და სხვა) ენდოთელური შრის ბარიერის მოშლას, მოსდევს ანთებითი და იმუნური უჯრედების (მაკროფაგების, ლიმფოციტების, პლაზმოციტების) მიგრაცია პერიკაპილარულ სივრცეში და კუნძულებში. აქტიური, მწიფე ფიბროლასტების გაჩენა, რაც თავის მხრივ აძლიერებს უჯრედების დაზიანების ხარისხს. ამგვარად ალოქსანური დიაბეტის დროს ვითარდება ურთიერთგანპირობებული პროგრესირებადი ცვლილებები მიკროცირკულაციურ წრეში და  $\beta$ -უჯრედებში. ამ მორფოლოგიური ცვლილებების გამოხატულება პირდაპირ კავშირშია პათოლოგიური პროცესის სიმძიმესთან.

ალოქსანური დიაბეტის დაწყებიდან 1 თვის და 10 დღიანი პლაფერონის კურსის შემდეგ ვირთაგვების სისხლში გლუკოზის შემცველობა მცირდება 50-60 მგ%ით. ვირთაგვების პანკრეასის კუნძულებში მნიშვნელოვანი ცვლილებები არ აღინიშნება. პლაფერონით ზემოქმედების შემდეგ ვირთაგვების პანკრეასის კუნძულებში ნეკრობიოზული ცვლილებების პარალელურად გვხვდება

ჰიპერტროფული კუნძულები ერთეული უჯრედებით, რომლებშიაც აღინიშნება მიტოზები. ვიზუალურად შემცირებულია აპოპტოზური უჯრედების რაოდენობა. პლაფერონი, როგორც ჩანს იცავს პანკრეასის ქსოვილს დაზიანებისაგან, რომელიც გამოწვეულია ალოქსანით. პლაფერონი აწარმოებს პრო-ინფლამატორული ციტოკინების სინთეზის და თავისუფალი რადიკალების რეპროდუქციის ინჰიბირებას. სავარაუდოა, რომ პლაფერონი გვევლინება β-უჯრედების დამცველად, აწარმოებს რა მიტოქონდრიული პოტენციალის აღდგენას, აძლიერებს β-უჯრედების პროლიფერაციას, მისი მიტოგენური აქტივობის გაზრდით (165). ალოქსანით დაზიანებულ ვირთაგვების პანკრეასში პლაფერონი ხელს უწყობს β-უჯრედების გენერაციას წინამორბედი და დეროვანი უჯრედებიდან, თუმცა კი ვერ ახერხებს ინსულინის დეფიციტის სრულ კომპენსაციას ორგანიზმში. პლაფერონი თავისი ანტიოქსიდაციური და ანტიინფლამაციური თვისებებით ახდენს მეტაბოლიზმის სტაბილიზაციას მიკროცირკულაციურ სისტემაში და ამცირებს ენდოთელის დაზიანების ხარისხს სინუსოიდური ტიპის კაპილარებში. ალოქსანით დაზიანებულ ვირთაგვების პანკრეასში პლაფერონი ხელს უწყობს β-უჯრედების გენერაციას წინამორბედი და დეროვანი უჯრედებიდან, თუმცა კი ვერ ახერხებს ინსულინის დეფიციტის სრულ კომპენსაციას ორგანიზმში.

ალოქსანური დიაბეტის დროს მამრ ვირთაგვების სისხლში აღინიშნება ადაპტაციური ჰორმონების კორტიკოსტერონის და სომატოტროპინის პლაზმური კონცენტრაციის ზრდა, არომატიზაციის პროცესების აქტივაცია, ტესტოსტერონის კონცენტრაციის შემცირება, გამოწვეული მისი არომატიზაციის აქტივაციით, ესტრადიოლის რაოდენობის მომატება, დნმ-ისა და რნმ-ის სინთეზის შემცირება. როგორც ჩანს, ალოქსანური დიაბეტის დროს მამრ ვირთაგვებში ხდება მეტაბოლური და ჰორმონული თვითრეგულაციის მოშლა, რომელიც ვლინდება მეტაბოლური სტრესის სახით.

სინთეზური რადიონერტული ანდროგენ-მეთილტრიენოლონის ყოველდღიური ორ კვირიანი კურსის შემდგომ მამრ ვირთაგვების სისხლში, ალოქსანურ დიაბეტის ვირთაგვების სისხლში არსებულ მონაცემებთან შედარებით, აღინიშნება გლუკოზის კონცენტრაციის შემცირება, რაც როგორც ჩანს განპირობებულია ქსოვილების ინსულინისადმი მგრძობიანობის გაზრდით. კორტიკოსტერონისა და სომატოტროპინის კონცენტრაციის შემცირება, არომატიზაციის პროცესების შენელება, ესტრადიოლის და ტესტოსტერონის კონცენტრაციის ზრდა და მიახლოება ნორმასთან, დნმ-ისა და რნმ-ის სინთეზის აქტივაცია, პანკრეასის

კუნძულებში – უჯრედების პროლიფერაციის აქტივაცია. ტესტოსტერონის პლაზმური კონცენტრაციის მიახლოება ნორმასთან ხელს უწყობს პანკრეასში აქტიური ანდროგენ რეცეპტორების გაჯირჯევას ტესტოსტერონით, რასაც მოსდევს თავისუფალი რეცეპტორების შემცველობის შემცირება. ტესტოსტერონის ციტოპროტექტული ეფექტი, როგორც ჩანს დაკავშირებულია ანტიოქსიდაციური ენზიმების ინდუქციასთან β-უჯრედებში. ლიტერატურული მონაცემებით (10, 160) სასქესო სტეროიდების მოქმედების მექანიზმი მდგომარეობს მათ ურთიერთქმედებაში ცილოვან რეცეპტორებთან, სტეროიდ რეცეპტორული კომპლექსის ტრანსლოკაციაში ბირთვში და მათ ურთიერთქმედებაში ბირთვის ქრომატინის აქცეპტორებთან. შედეგად ხდება ბირთვის ქრომატინის სტრუქტურის შეცვლა, ტრანსკრიპციის და უჯრედული ცილების სინთეზის შეცვლა, რომლებიც თავის მხრივ აჩქარებენ კომპენსატორულ პროცესებს. ამგვარად ჩვენი ვარაუდით ანდროგენები იღებენ მონაწილეობას ორგანიზმში მიმდინარე მეტაბოლურ და კომპენსატორულ პროცესებში. ანდროგენული რეგულაციის ეფექტურობა განისაზღვრება როგორც ჰორმონის კონცენტრაციის შემცველობით, ასევე უჯრედებში ანდროგენული რეცეპტორების დონით. მიღებული მონაცემები ემთხვევა რიგი მკვლევარების აზრს (161, 162) ანდროგენების რეგულატორულ მოქმედებაზე სქესით დიფერენცირებულ ცხოველებში მიმდინარე ადაპტაციურ პროცესებზე.

კვლევის საფუძველზე პანკრეასში გამოვლენილი პარენქიმულ-სტრომული ელემენტების ურთიერთდაკავშირებული ცვლილებები საფუძველს გვაძლევს ვიმსჯელოთ არა მარტო პათოლოგიურ ძვრებზე, არამედ იმ კომპენსაციურ-ადაპტაციურ პროცესებზეც, რომელიც ვითარდება ვირთაგვების პანკრეასში ალოქსანური დიაბეტის დროს, პლაფერონითა და სინთეზური რადიონერტული ანდროგენ-მეთილტრიენოლონის ზემოქმედების შემდეგ.

## დასკვნა

1. შესწავლილია  $\beta$ -უჯრედების მორფო-ფუნქციური სურათი ალოქსანური დიაბეტის განვითარების და ჩამოყალიბების პროცესში. დადგენილია, რომ ეს ცვლილებები არის შაქრიანი დიაბეტის კლინიკური გამოვლინების ძირითადი მორფოლოგიური მაჩვენებელი და ასახავს ალოქსანური დიაბეტის როგორც სიმძიმეს, ისე სტადიას. ეს მორფოლოგიური მაჩვენებელი დამოკიდებულია გლუკოზის შემცველობაზე სისხლში.
2. გამოვლენილია ურთიერთდამოკიდებულება ერთის მხრივ  $\beta$ -ინსულინის წარმოქმნელ უჯრედებს და მეორეს მხრივ გლუკაგონის და სომატოსტატინის  $\alpha$  და  $\delta$  უჯრედებს შორის. დადგენილია, რომ ალოქსანური დიაბეტის დროს, პანკრეასის ენდოკრინული ნაწილი ნახშირწყლების ცვლის მოშლაზე კომპლექსურად პასუხობს მისი ყველა კომპონენტების მეტ-ნაკლები მონაწილეობით.
3. ალოქსანური დიაბეტის დროს პანკრეასში გამოვლენილია მულტიპოტენტური პროგენიტორები. ეს უჯრედები მოთავსებულია სადინრებთან და აცინუსებთან ახლოს და ატარებენ, როგორც პანკრეასის აცინარული, სადინრების ეპითელის და კუნძულშიდა ენდოკრინული უჯრედების, ასევე  $\beta$ -უჯრედების ნიშან თვისებებს. კვლევებით დადგენილია, რომ ექსპერიმენტული დიაბეტის პირობებში ეს გარდამავალი ტიპის უჯრედები იმყოფებიან მოსვენებულ მდგომარეობაში, რაზედაც მიუთითებს მათში არსებული სეკრეტორული გრანულების სიმწიფის ხარისხი.
4. ალოქსანური დიაბეტის დროს ვირთაგვების პანკრეასში აღინიშნება ურთიერთგანპირობებული, პროგრესირებადი ცვლილებები მიკროცირკულაციურ წრეში (ენოთელის დისტროფია, დესკვამაცია, ფენესტრების რაოდენობის

შემცირება) და სხვადასხვა ხარისხის დაზიანებები პანკრეასის კუნძულების β-უჯრედებში (დისტროფია, ნეკროზი), ამ მორფოლოგიური ცვლილებების გამოსატულება პირდაპირ კავშირშია ალოქსანური დიაბეტის სიმძიმესთან.

5. პანკრეასის კუნძულების შემაერთებელ ქსოვილში გამოვლენილი ცვლილებები (კუნძულებში უხეში ფიბროზული ბოჭკოების გაჩენა, კუნძულების სტრუქტურის რღვევა) ჰისტო-ლიმფოციტარული ინფილტრაცია პერიკაპილარულ სივრცეში და კუნძულებში ზრდის β-უჯრედების დაზიანების ხარისხს პათოლოგიური პროცესის სიმძიმის პროპორციულად.
6. ალოქსანური დიაბეტის დროს პანკრეასის კუნძულებში თანმიმდევრულად განვითარებული ცვლილებები უშუალო კავშირშია პათოლოგიური პროცესის სიმძიმესთან, ეს კი საშუალებას გვაძლევს მკვეთრად განვსაზღვროთ β-უჯრედების დაზიანების ხარისხი, გამოვყოთ შექცევადი ცვლილებები შეუქცევადისაგან, რასაც თეორიულთან ერთად აქვს დიდი პრაქტიკული მნიშვნელობა. მიღებული მონაცემების საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ ალოქსანური დიაბეტის დროს ქსოვილოვან დონეზე მოქმედებს მექანიზმები, რომლებიც ავტომატურად უზრუნველყოფენ პარენქიმისა და სტრომის ურთიერთრეგულაციას.
7. პლაფერონით ზემოქმედების შემდეგ კლებულობს გლუკოზის კონცენტრაცია ვირთაგვების სისხლში. ადგილი აქვს სკლეროზული პროცესის შექცევადობას, კერძოდ, ფიბროზული შრეების რეზორბაციას (ასეთ უბნებში ჭარბადაა მაკროფაგები). მიღებული მონაცემების საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ პლაფერონი ააქტიურებს მაკროფაგებს. მაკროფაგების მიერ გამოყოფილი ლიზოსომური ფერმენტებით ხდება კოლაგენური ბოჭკოების ლიზისი, რაც თავის მხრივ ხელს უწყობს სეკრეტის გადაადგილებას სისხლძარღვის სანათურში და წარმოადგენს კომპენსაციურ ადაპტაციური პროცესის გამოვლინებას.

8. პლაფერონით ზემოქმედების შემდეგ პანკრეასის კუნძულებში და კუნძულ გარეთ ვლინდება გარდამავალი ტიპის უჯრედები მკვეთრად გამოხატული β-უჯრედების ნიშანთვისებებით. ამ გარდამავალი ტიპის უჯრედებს აქვთ მაღალი სეკრეტორული აქტივობა და მათში არ აღინიშნება დესტრუქციული ცვლილებები. მიღებული შედეგების საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ გარდამავალი ტიპის უჯრედებს აქვთ პოტენცია ნეოგენეზის, დიფერენციაციის და ტრანსდიფერენციაციის გზით დიფერენცირდნენ პანკრეასის β-უჯრედებში სტიმულაციის შემდეგ.
9. ვირთაგვების ალოქსან-პლაფერონის ჯგუფში გამოვლენილია იზოლირებული β-უჯრედები. ეს უჯრედები არ არიან ორგანიზებული კუნძულებში. ამ β-უჯრედების მიერ გამოყოფილი სეკრეტი აუმჯობესებს, მაგრამ არ დაჰყავს ნორმამდე გლუკოზის რაოდენობა სისხლში. პლაფერონი ამცირებს ჰიპერგლიკემიას, თუმცა კი ვერ ახერხებს ინსულინის დეფიციტის კომპენსაციას ორგანიზმში.
10. ამგვარად პანკრეასის სადინრების ეპითელურ, აცინარულ და რიგ ენდოკრინულ და ღეროვან უჯრედებს გააჩნიათ უჯრედული პლასტიურობა და შეუძლიათ დიფერენცირება პანკრეასის კუნძულების β-უჯრედებში პლაფერონის ზემოქმედებით.
11. ანდროგენები იღებენ მონაწილეობას ორგანიზმში მიმდინარე მეტაბოლურ და კომპენსატორულ პროცესებში. ანდროგენული რეგულაციის ეფექტურობა განისაზღვრება როგორც ჰორმონის კონცენტრაციის შემცველობით, ასევე უჯრედებში ანდროგენული რეცეპტორების დონით.

12. არსებული მონაცემები საშუალებას მოგვცემს მომავალში პანკრეასის ენდოკრინული ნაწილის პოტენციური საშუალებების გამოყენებით გამოვიმუშაოთ მკურნალობის ახალი ალტერნატიული მეთოდები.

## SUMMARY

The ability of dysfunctional  $\beta$ -cell lesions to regulate blood glucose levels can be normalized in by increasing the mass of existing  $\beta$ -cells in the pancreas. This approach can be achieved by the regeneration, proliferation, and replication of pre-existing  $\beta$ -cells, as well as by the neogenesis of  $\beta$ -cells from precursor, stem cells or by trans-differentiation from other differentiated cells.

In the present study we induced alloxan diabetes in experimental animal model and studied the influence of Plaferon LB (amniotic derived peptide) and radio-inert synthetic androgen methyltrienolon on renewal processes of the pancreas. Histological, electrono-microscopical, immunohistochemical, electron-morphometrical and radio-immune methods in the pancreases of rats with alloxan-induced diabetes were studied. From a total of 120 Wistar laboratory rats, 30 received an alloxan injection to induce diabetes and were treated one month later with Plaferon LB (0.25 mg/g) (Alloxan/Plaferon LB-treated group). Thirty male rats with Alloxan diabetes were treated one month later with radio-inert synthetic androgen methyltrienolon and rats with Alloxan diabetes received an alloxan injection but no subsequent treatments (Alloxan-treated group), and a control group of 30 rats (Control group). The blood glucose level was used as a marker for Alloxan-induced diabetes. Pieces of pancreas were sampled and tissue morphological analysis was undertaken after cessation of experiment.

In Alloxan-treated group, changes such as dystrophy and necrosis were apparent not only in the  $\beta$ -cells but also in the vascular system of the pancreatic islets. During the development of alloxan-induced diabetes in our study, the endothelium underwent alterations (dystrophy and desquamation of the endothelium) followed by the transendothelial migration of immune and inflammatory cells (macrophages, lymphocytes, plasmocytes,) into the pericapillary space and the endocrine tissues, with consequent progressive injury of the  $\beta$ -cells. Alloxan/Plaferon LB-treated group presented endothelial layers that appeared thin and well-fenestrated, having pericapillary spaces without fibrous inclusions.

Based on our findings, we suggest that Plaferon LB exerts antioxidant and anti-inflammatory effects, stabilizing oxidative metabolism in the vascular system and decreasing the intensity of injury in the endothelium of the sinusoidal capillaries. In Alloxan/Plaferon LB-treated group, extra islet transitional cells were observed containing granules with varying degrees of maturation and



exhibiting features specific for insulin-secreting  $\beta$ -cells. Immunohistochemical analyses showed that CD 34 positive cells were located within islets and scattered throughout pancreas. Endothelial cells of islet sinusoidal capillaries strongly expressed by CD 34. According to this finding we hypothesized that Plaferon LB activates processes of endothelial proliferation and initiates formation of new capillaries. Subpopulations of cells adjacent to the ductal epithelium contained CD 34 positive precursor cells and perhaps giving rise to  $\beta$ -cells. Evidently in diabetic rats pancreas Plaferon LB activate angiogenic processes and mobilization of bone marrow- derived cells. In Alloxan/Plaferon LB-treated group immunohistochemical analysis also revealed strong expression of Cytokeratin 19 (CK19) in the duct cells nearby pancreas islets, we support the idea that  $\beta$ -cell progenitors go through a ductal phase from an immature to an adult  $\beta$ -cell. Plaferon LB as it seems activated neogenesis of  $\beta$ -cells from duct cells. Electron-microscopic findings suggest that  $\beta$ -cell precursors are not restricted to only pancreatic ducts, and generate also through acino-insular trans-differentiation. In the present study single acinar cells including insulin granules were manifested in the ducts near the islets. We agree with opinion of some authors specifying on a possibility of acino-insular transdifferentiation from exocrine tissue. Electrono-morphometric analysis of insulin granules in the extra-islet isolated  $\beta$ -cells showed increased proportion of light granules which is associated with increased insulin secretion. Present results suggest that Plaferon LB:

- Promotes a decrease in the blood glucose level;
- Helps to stabilize oxidative metabolism in the vascular system and to decrease the intensity of endotheliocyte injury;
- Encourages the maturation and differentiation of transitional precursor cells;
- Induces the renewal of  $\beta$ -cells in the pancreas of rats with alloxan-induced diabetes.

Treatment with Plaferon LB appears to enable the damaged pancreas to generate new  $\beta$ -cells

The two-week everyday application of radio-inert synthetic androgen methyltrienolon caused in male rats with Alloxan diabetes sharp increase of testosterone concentration in blood serum (92 % from 52 % initial) and was accompanied with decrease in glucose concentration (43 % from initial) due to the increased sensitivity of tissues to insulin. Testosterone active androgen receptors in the pancreas islet, reducing the content of free receptors to 121 % with control indicators equal to 210 %. Testosterone has an inhibitory effect on the catabolic action of glucocorticoids and improves state of  $\beta$ -cells which was confirmed by radiometry showing an increase of DNA and RNA in these

animals compared with the control of DNA synthesis by 16 % and 12 % RNA. These findings are consistent with the opinion of some authors about regulatory effects of androgens on sex-differentiated and adaptive responses of the male body. Our results suggest that in Alloxan/Plaferon LB-treated group extra- and intra-islet transitional cells exist in a resting condition and can differentiate into  $\beta$ -cells. Based on the properties we observed in these transitional cells, we conclude that subsets of these cells were derived from acinar, ductal, and endocrine cells, or even from non-differentiated stem cell. Presumably, Plaferon LB stimulates the maturation and differentiation of  $\beta$ -cell precursors and participates in the renewal process of  $\beta$ -cells in the diabetic rat's pancreas. When radio-inert synthetic androgen methyltrienolon caused in male rats with Alloxan diabetes stimulate proliferation of pancreas islets  $\beta$ -cells. However the effect of Plaferon LB and radio-inert synthetic androgen methyltrienolon are not sufficient to compensate for insulin deficiency.

## გამოქვეყნებული შრომების სია

1. Extra-islet intermediate cells of pancreas and effect of Plaferon in Alloxan induced diabetes mellitus. Bulletin of the Georgian National Academy of Sciences 2009, 3, 3:169-172. Latsabidze I. Machavariani T. Gachechiladze I. Gvamichava T. Kavtiashvili K.
2. ვირთაგვას პანკრეასის კუნძულებში მიმდინარე მორფოლოგიური ცვლილებები ალოქსანური დიაბეტის დროს და პლაფერონით ზემოქმედების შედეგად. ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა 2010; 3 (58); 12-15. ი.ლაცაბიძე.
3. Beta-cells of Rats Pancreas and their Supposed Precursors during Alloxan Diabetes and after the Action of Plaferon LB. Georgian Medical News, 2011, 9,198:40-45. Latsabidze I. Machavariani T. Gachechiladze I. Gvamichava T. Kavtiashvili K.
4. ვირთაგვების პანკრეასის კუნძულების მიკროცირკულაციურ წრეში განვითარებული სტრუქტურული ცვლილებები ალოქსანური დიაბეტის დროს. ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა 2014; 1, 34-36. ი.ლაცაბიძე, თ.მაჭავარიანი, ი.გაჩეჩილაძე, თ.ღვამიჩავა.
5. ვირთაგვების პანკრეასში განვითარებული ულტრასტრუქტურული ცვლილებები ალოქსანური დიაბეტის დროს. ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა 2014; 5, 60-62. ი.ლაცაბიძე, თ. მაჭავარიანი, თ.ღვამიჩავა, ი.გაჩეჩილაძე.
6. Коррекция гормонально-метаболических нарушений у самцов крыс с развивающимся экспериментальным диабетом. Бюлетень Экспериментальной Биологии и Медицины. Изд. Росс. Акад. Мед. Наук 2015 Том 159, № 1 ЯНВАРЬ. Н.А. Дидебулидзе, М.Ш. Какабадзе Н.Г. Гордадзе И.Н. Лацабидзе М.Э. Кордзая И.Т. Сихарулидзе.

# ლიტერატურა

## References

1. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Chapter 1: Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2010;**39**(3):481-97.
2. Thiering E, Heinrich J. Epidemiology of air pollution and diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2015.
3. Abdel Aziz MT, El-Asmar MF, Rezaq AM, Mahfouz SM, Wassef MA, Fouad HH, et al. The effect of a novel curcumin derivative on pancreatic islet regeneration in experimental type-1 diabetes in rats (long term study). *Diabetol Metab Syndr*. 2013;**5**(1):75.
4. Abunasef SK, Amin HA, Abdel-Hamid GA. A histological and immunohistochemical study of beta cells in streptozotocin diabetic rats treated with caffeine. *Folia Histochem Cytobiol*. 2014;**52**(1):42-50.
5. World Health Organization (WHO). Diabetes 2015 [14.06.2015]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>.
6. Abdelalim EM, Bonnefond A, Bennaceur-Griscelli A, Froguel P. Pluripotent stem cells as a potential tool for disease modelling and cell therapy in diabetes. *Stem Cell Rev*. 2014;**10**(3):327-37.
7. Watanabe A, Nishijima K, Zhao S, Zhao Y, Tanaka Y, Takemoto H, et al. Quantitative determination of apoptosis of pancreatic beta-cells in a murine model of type 1 diabetes mellitus. *J Nucl Med*. 2012;**53**(10):1585-91.
8. Dasu MR, Ramirez S, Isseroff RR. Toll-like receptors and diabetes: a therapeutic perspective. *Clin Sci (Lond)*. 2012;**122**(5):203-14.
9. Fava E, Dehghany J, Ouwendijk J, Muller A, Niederlein A, Verkade P, et al. Novel standards in the measurement of rat insulin granules combining electron microscopy, high-content image analysis and in silico modelling. *Diabetologia*. 2012;**55**(4):1013-23.
10. Alvarez-Mercado A, Navarro G, Mauvais-Jarvis F. Role of Reproductive Hormones in Islet Adaptation to Metabolic Stress. In: Islam MS, editor. *Islets of Langerhans*, 2 ed: Springer Netherlands; 2014. p. 1-14.
11. Kloppel G, Lohr M, Habich K, Oberholzer M, Heitz PU. Islet pathology and the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus revisited. *Surv Synth Pathol Res*. 1985;**4**(2):110-25.
12. Ashcroft FM, Rorsman P. Diabetes mellitus and the beta cell: the last ten years. *Cell*. 2012;**148**(6):1160-71.
13. Montanya E, Nacher V, Biarnes M, Soler J. Linear correlation between beta-cell mass and body weight throughout the lifespan in Lewis rats: role of beta-cell hyperplasia and hypertrophy. *Diabetes*. 2000;**49**(8):1341-6.
14. Morini S, Braun M, Onori P, Cicalese L, Elias G, Gaudio E, et al. Morphological changes of isolated rat pancreatic islets: a structural, ultrastructural and morphometric study. *J Anat*. 2006;**209**(3):381-92.
15. Ahren B, Sundkvist G. Long-term effects of alloxan in mice. *Int J Pancreatol*. 1995;**17**(2):197-201.

16. Bonner-Weir S. beta-cell turnover: its assessment and implications. *Diabetes*. 2001;**50 Suppl 1**:S20-4.
17. Johnson JD, Luciani DS. Mechanisms of pancreatic beta-cell apoptosis in diabetes and its therapies. *Adv Exp Med Biol*. 2010;**654**:447-62.
18. Mathis D, Vence L, Benoist C. beta-Cell death during progression to diabetes. *Nature*. 2001;**414**(6865):792-8.
19. Paris M, Bernard-Kargar C, Berthault MF, Bouwens L, Ktorza A. Specific and combined effects of insulin and glucose on functional pancreatic beta-cell mass in vivo in adult rats. *Endocrinology*. 2003;**144**(6):2717-27.
20. Straub SG, Shanmugam G, Sharp GW. Stimulation of insulin release by glucose is associated with an increase in the number of docked granules in the beta-cells of rat pancreatic islets. *Diabetes*. 2004;**53**(12):3179-83.
21. Abdul-Hamid M, Moustafa N. Protective effect of curcumin on histopathology and ultrastructure of pancreas in the alloxan treated rats for induction of diabetes. *The Journal of Basic & Applied Zoology*. 2013;**66**(4):169-79.
22. Singh N, Gupta M. Regeneration of beta cells in islets of Langerhans of pancreas of alloxan diabetic rats by acetone extract of Momordica charantia (Linn.) (bitter gourd) fruits. *Indian J Exp Biol*. 2007;**45**(12):1055-62.
23. Kasradze DG, Beriashvili RV, Kasradze MG, Tavartkiladze AG, Nozade PA. Pancreatic D-cells in aging and inraislelet effects of pancreatic somatostatin. *Georgian Med News*. 2011(192):75-81.
24. McEvoy RC. Changes in the volumes of the A-, B-, and D-cell populations in the pancreatic islets during the postnatal development of the rat. *Diabetes*. 1981;**30**(10):813-7.
25. Katsuta H, Akashi T, Katsuta R, Nagaya M, Kim D, Arinobu Y, et al. Single pancreatic beta cells co-express multiple islet hormone genes in mice. *Diabetologia*. 2010;**53**(1):128-38.
26. Leiter EH, Gapp DA, Eppig JJ, Coleman DL. Ultrastructural and morphometric studies of delta cells in pancreatic islets from C57BL/Ks diabetes mice. *Diabetologia*. 1979;**17**(5):297-309.
27. Goke B. Islet cell function: alpha and beta cells--partners towards normoglycaemia. *Int J Clin Pract Suppl*. 2008(159):2-7.
28. Rorsman P, Braun M, Zhang Q. Regulation of calcium in pancreatic alpha- and beta-cells in health and disease. *Cell Calcium*. 2012;**51**(3-4):300-8.
29. Thorel F, Nepote V, Avril I, Kohno K, Desgraz R, Chera S, et al. Conversion of adult pancreatic alpha-cells to beta-cells after extreme beta-cell loss. *Nature*. 2010;**464**(7292):1149-54.
30. McEvoy RC, Madson KL. Pancreatic insulin-, glucagon-, and somatostatin-positive islet cell populations during the perinatal development of the rat. I. Morphometric quantitation. *Biol Neonate*. 1980;**38**(5-6):248-54.
31. Matsushima Y, Makino H, Kanatsuka A, Osegawa M, Kumagai A, Nishimura M, et al. Pancreatic somatostatin contents in spontaneously diabetic KK and non-obese diabetic (NOD) mice. *Horm Metab Res*. 1982;**14**(6):292-8.
32. Olsson R, Carlsson PO. The pancreatic islet endothelial cell: emerging roles in islet function and disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;**38**(5-6):710-4.
33. Olsson R, Carlsson PO. A low-oxygenated subpopulation of pancreatic islets constitutes a functional reserve of endocrine cells. *Diabetes*. 2011;**60**(8):2068-75.

34. Cheng Y, Liu YF, Zhang JL, Li TM, Zhao N. Elevation of vascular endothelial growth factor production and its effect on revascularization and function of graft islets in diabetic rats. *World J Gastroenterol*. 2007;**13**(20):2862-6.
35. Ballian N, Brunnicardi FC. Islet vasculature as a regulator of endocrine pancreas function. *World J Surg*. 2007;**31**(4):705-14.
36. Brissova M, Shostak A, Shiota M, Wiebe PO, Poffenberger G, Kantz J, et al. Pancreatic islet production of vascular endothelial growth factor--a is essential for islet vascularization, revascularization, and function. *Diabetes*. 2006;**55**(11):2974-85.
37. Johansson M, Mattsson G, Andersson A, Jansson L, Carlsson PO. Islet endothelial cells and pancreatic beta-cell proliferation: studies in vitro and during pregnancy in adult rats. *Endocrinology*. 2006;**147**(5):2315-24.
38. Konstantinova I, Lammert E. Microvascular development: learning from pancreatic islets. *Bioessays*. 2004;**26**(10):1069-75.
39. Hayden MR, Karuparthi PR, Habibi J, Lastra G, Patel K, Wasekar C, et al. Ultrastructure of islet microcirculation, pericytes and the islet exocrine interface in the HIP rat model of diabetes. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2008;**233**(9):1109-23.
40. Nicholson JM, Arany EJ, Hill DJ. Changes in islet microvasculature following streptozotocin-induced beta-cell loss and subsequent replacement in the neonatal rat. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010;**235**(2):189-98.
41. Ptak W, Klimek M, Bryniarski K, Ptak M, Majcher P. Macrophage function in alloxan diabetic mice: expression of adhesion molecules, generation of monokines and oxygen and NO radicals. *Clin Exp Immunol*. 1998;**114**(1):13-8.
42. Espinoza-Jiménez A, Peón AN, Terrazas LI. Alternatively Activated Macrophages in Types 1 and 2 Diabetes. *Mediators of Inflammation*. 2012;**2012**:815953.
43. Vetere A, Choudhary A, Burns SM, Wagner BK. Targeting the pancreatic [beta]-cell to treat diabetes. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;**13**(4):278-89.
44. Xu H, Chen Y, Li Y, Xia F, Han B, Zhang H, et al. Mitochondrial apoptosis of lymphocyte is induced in type 2 diabetes. *Chin Med J (Engl)*. 2014;**127**(2):213-7.
45. Bouwens L, Rooman I. Regulation of pancreatic beta-cell mass. *Physiol Rev*. 2005;**85**(4):1255-70.
46. Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes*. 2004;**53 Suppl 3**:S16-21.
47. Weir GC, Bonner-Weir S. Sleeping islets and the relationship between beta-cell mass and function. *Diabetes*. 2011;**60**(8):2018-9.
48. Wang S, Jensen JN, Seymour PA, Hsu W, Dor Y, Sander M, et al. Sustained Neurog3 expression in hormone-expressing islet cells is required for endocrine maturation and function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;**106**(24):9715-20.
49. Sapir T, Shternhall K, Meivar-Levy I, Blumenfeld T, Cohen H, Skutelsky E, et al. Cell-replacement therapy for diabetes: Generating functional insulin-producing tissue from adult human liver cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;**102**(22):7964-9.
50. Swenne I, Andersson A. Effect of genetic background on the capacity for islet cell replication in mice. *Diabetologia*. 1984;**27**(4):464-7.
51. Yin H, Park SY, Wang XJ, Misawa R, Grossman EJ, Tao J, et al. Enhancing pancreatic Beta-cell regeneration in vivo with pioglitazone and alogliptin. *PLoS One*. 2013;**8**(6):e65777.

52. Georgia S, Bhushan A. Beta cell replication is the primary mechanism for maintaining postnatal beta cell mass. *J Clin Invest.* 2004;**114**(7):963-8.
53. Bonal C, Avril I, Herrera PL. Experimental models of beta-cell regeneration. *Biochem Soc Trans.* 2008;**36**(Pt 3):286-9.
54. Zaret KS, Grompe M. Generation and regeneration of cells of the liver and pancreas. *Science.* 2008;**322**(5907):1490-4.
55. Scoville DH, Sato T, He XC, Li L. Current view: intestinal stem cells and signaling. *Gastroenterology.* 2008;**134**(3):849-64.
56. Zalzman M, Anker-Kitai L, Efrat S. Differentiation of human liver-derived, insulin-producing cells toward the beta-cell phenotype. *Diabetes.* 2005;**54**(9):2568-75.
57. Alison M. Liver stem cells: a two compartment system. *Curr Opin Cell Biol.* 1998;**10**(6):710-5.
58. Bonner-Weir S, Li WC, Ouziel-Yahalom L, Guo L, Weir GC, Sharma A. Beta-cell growth and regeneration: replication is only part of the story. *Diabetes.* 2010;**59**(10):2340-8.
59. Beattie GM, Itkin-Ansari P, Cirulli V, Leibowitz G, Lopez AD, Bossie S, et al. Sustained proliferation of PDX-1+ cells derived from human islets. *Diabetes.* 1999;**48**(5):1013-9.
60. Bouwens L, Lu WG, De Krijger R. Proliferation and differentiation in the human fetal endocrine pancreas. *Diabetologia.* 1997;**40**(4):398-404.
61. Elghazi L, Cras-Meneur C, Czernichow P, Scharfmann R. Role for FGFR2IIIb-mediated signals in controlling pancreatic endocrine progenitor cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;**99**(6):3884-9.
62. Garofano A, Czernichow P, Breant B. Beta-cell mass and proliferation following late fetal and early postnatal malnutrition in the rat. *Diabetologia.* 1998;**41**(9):1114-20.
63. Gu D, Sarvetnick N. Epithelial cell proliferation and islet neogenesis in IFN-g transgenic mice. *Development.* 1993;**118**(1):33-46.
64. Hellerstrom C, Swenne I. Functional maturation and proliferation of fetal pancreatic beta-cells. *Diabetes.* 1991;**40 Suppl 2**:89-93.
65. Laybutt DR, Weir GC, Kaneto H, Lebet J, Palmiter RD, Sharma A, et al. Overexpression of c-Myc in beta-cells of transgenic mice causes proliferation and apoptosis, downregulation of insulin gene expression, and diabetes. *Diabetes.* 2002;**51**(6):1793-804.
66. Martin-Pagola A, Sisino G, Allende G, Dominguez-Bendala J, Gianani R, Reijonen H, et al. Insulin protein and proliferation in ductal cells in the transplanted pancreas of patients with type 1 diabetes and recurrence of autoimmunity. *Diabetologia.* 2008;**51**(10):1803-13.
67. Nielsen JH, Svensson C, Galsgaard ED, Moldrup A, Billestrup N. Beta cell proliferation and growth factors. *J Mol Med (Berl).* 1999;**77**(1):62-6.
68. Apelqvist A, Li H, Sommer L, Beatus P, Anderson DJ, Honjo T, et al. Notch signalling controls pancreatic cell differentiation. *Nature.* 1999;**400**(6747):877-81.
69. Ait-Lounis A, Bonal C, Seguin-Estevez Q, Schmid CD, Bucher P, Herrera PL, et al. The transcription factor Rfx3 regulates beta-cell differentiation, function, and glucokinase expression. *Diabetes.* 2010;**59**(7):1674-85.
70. Blyszczuk P, Wobus AM. Stem cells and pancreatic differentiation in vitro. *J Biotechnol.* 2004;**113**(1-3):3-13.
71. Bonner-Weir S, Weir GC. New sources of pancreatic beta-cells. *Nat Biotechnol.* 2005;**23**(7):857-61.

72. Bouwens L, Kloppel G. Islet cell neogenesis in the pancreas. *Virchows Arch.* 1996;**427**(6):553-60.
73. Criscimanna A, Speicher JA, Houshmand G, Shiota C, Prasad K, Ji B, et al. Duct cells contribute to regeneration of endocrine and acinar cells following pancreatic damage in adult mice. *Gastroenterology.* 2011;**141**(4):1451-62, 62 e1-6.
74. Juhl K, Bonner-Weir S, Sharma A. Regenerating pancreatic beta-cells: plasticity of adult pancreatic cells and the feasibility of in-vivo neogenesis. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;**15**(1):79-85.
75. Lipsett M, Finegood DT. beta-cell neogenesis during prolonged hyperglycemia in rats. *Diabetes.* 2002;**51**(6):1834-41.
76. Means AL, Xu Y, Zhao A, Ray KC, Gu G. A CK19(CreERT) knockin mouse line allows for conditional DNA recombination in epithelial cells in multiple endodermal organs. *Genesis.* 2008;**46**(6):318-23.
77. Nakamura K, Minami K, Tamura K, Iemoto K, Miki T, Seino S. Pancreatic beta-cells are generated by neogenesis from non-beta-cells after birth. *Biomed Res.* 2011;**32**(2):167-74.
78. Paris M, Turrel-Cuzin C, Plachot C, Ktorza A. Review: pancreatic beta-cell neogenesis revisited. *Exp Diabetes Res.* 2004;**5**(2):111-21.
79. Yamada T, Cavelti-Weder C, Caballero F, Lysy PA, Guo L, Sharma A, et al. Reprogramming Mouse Cells With a Pancreatic Duct Phenotype to Insulin-Producing beta-Like Cells. *Endocrinology.* 2015;**156**(6):2029-38.
80. Baeyens L, De Breuck S, Lardon J, Mfopou JK, Rooman I, Bouwens L. In vitro generation of insulin-producing beta cells from adult exocrine pancreatic cells. *Diabetologia.* 2005;**48**(1):49-57.
81. Bertelli E, Bendayan M. Intermediate endocrine-acinar pancreatic cells in duct ligation conditions. *Am J Physiol.* 1997;**273**(5 Pt 1):C1641-9.
82. Bonal C, Thorel F, Ait-Lounis A, Reith W, Trumpp A, Herrera PL. Pancreatic inactivation of c-Myc decreases acinar mass and transdifferentiates acinar cells into adipocytes in mice. *Gastroenterology.* 2009;**136**(1):309-19 e9.
83. Bonner-Weir S, Inada A, Yatoh S, Li WC, Aye T, Toschi E, et al. Transdifferentiation of pancreatic ductal cells to endocrine beta-cells. *Biochem Soc Trans.* 2008;**36**(Pt 3):353-6.
84. Hall PA, Lemoine NR. Rapid acinar to ductal transdifferentiation in cultured human exocrine pancreas. *J Pathol.* 1992;**166**(2):97-103.
85. Zhou Q, Brown J, Kanarek A, Rajagopal J, Melton DA. In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. *Nature.* 2008;**455**(7213):627-32.
86. Chung CH, Hao E, Piran R, Keinan E, Levine F. Pancreatic beta-cell neogenesis by direct conversion from mature alpha-cells. *Stem Cells.* 2010;**28**(9):1630-8.
87. Guz Y, Nasir I, Teitelman G. Regeneration of pancreatic beta cells from intra-islet precursor cells in an experimental model of diabetes. *Endocrinology.* 2001;**142**(11):4956-68.
88. Hanley S, Rosenberg L. Islet-derived progenitors as a source of in vitro islet regeneration. *Methods Mol Biol.* 2009;**482**:371-85.
89. Liu Z, Habener JF. Alpha cells beget beta cells. *Cell.* 2009;**138**(3):424-6.
90. Fausto N. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. *Hepatology.* 2004;**39**(6):1477-87.
91. Holditch SJ, Terzic A, Ikeda Y. Concise review: pluripotent stem cell-based regenerative applications for failing beta-cell function. *Stem Cells Transl Med.* 2014;**3**(5):653-61.



92. Kobayashi T, Yamaguchi T, Hamanaka S, Kato-Itoh M, Yamazaki Y, Iyata M, et al. Generation of rat pancreas in mouse by interspecific blastocyst injection of pluripotent stem cells. *Cell*. 2010;**142**(5):787-99.
93. Liew CG. Generation of insulin-producing cells from pluripotent stem cells: from the selection of cell sources to the optimization of protocols. *Rev Diabet Stud*. 2010;**7**(2):82-92.
94. Liu Y, Yang R, He Z, Gao WQ. Generation of functional organs from stem cells. *Cell Regen (Lond)*. 2013;**2**(1):1.
95. Ouyang J, Huang W, Yu W, Xiong W, Mula RV, Zou H, et al. Generation of insulin-producing cells from rat mesenchymal stem cells using an aminopyrrole derivative XW4.4. *Chem Biol Interact*. 2014;**208**:1-7.
96. Ramiya VK, Maraist M, Arfors KE, Schatz DA, Peck AB, Cornelius JG. Reversal of insulin-dependent diabetes using islets generated in vitro from pancreatic stem cells. *Nat Med*. 2000;**6**(3):278-82.
97. Serafimidis I, Rakatzi I, Episkopou V, Gouti M, Gavalas A. Novel effectors of directed and Ngn3-mediated differentiation of mouse embryonic stem cells into endocrine pancreas progenitors. *Stem Cells*. 2008;**26**(1):3-16.
98. Soria B, Bedoya FJ, Martin F. Gastrointestinal stem cells. I. Pancreatic stem cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;**289**(2):G177-80.
99. Xie QP, Huang H, Xu B, Dong X, Gao SL, Zhang B, et al. Human bone marrow mesenchymal stem cells differentiate into insulin-producing cells upon microenvironmental manipulation in vitro. *Differentiation*. 2009;**77**(5):483-91.
100. Tschen SI, Dhawan S, Gurlo T, Bhushan A. Age-dependent decline in beta-cell proliferation restricts the capacity of beta-cell regeneration in mice. *Diabetes*. 2009;**58**(6):1312-20.
101. De Tata V. Age-Related Impairment of Pancreatic Beta-Cell Function: Pathophysiological and Cellular Mechanisms. *Frontiers in Endocrinology*. 2014;**5**:138.
102. Waguri M, Yamamoto K, Miyagawa JI, Tochino Y, Yamamori K, Kajimoto Y, et al. Demonstration of two different processes of beta-cell regeneration in a new diabetic mouse model induced by selective perfusion of alloxan. *Diabetes*. 1997;**46**(8):1281-90.
103. Благовидов ДФ, Саркисов ДС. Компенсаторные процессы после резекции поджелудочной железы: (в эксперименте) Д.Ф. Благовидов; Д.С. Саркисов: Медицина; 1976.
104. Hayashi KY, Tamaki H, Handa K, Takahashi T, Kakita A, Yamashina S. Differentiation and proliferation of endocrine cells in the regenerating rat pancreas after 90% pancreatectomy. *Arch Histol Cytol*. 2003;**66**(2):163-74.
105. Finegood DT, Weir GC, Bonner-Weir S. Prior streptozotocin treatment does not inhibit pancreas regeneration after 90% pancreatectomy in rats. *Am J Physiol*. 1999;**276**(5 Pt 1):E822-7.
106. Plachot C, Movassat J, Portha B. Impaired beta-cell regeneration after partial pancreatectomy in the adult Goto-Kakizaki rat, a spontaneous model of type II diabetes. *Histochem Cell Biol*. 2001;**116**(2):131-9.
107. Peng SW, Zhu LY, Chen M, Zhang M, Li DZ, Fu YC, et al. Heterogeneity in mitotic activity and telomere length implies an important role of young islets in the maintenance of islet mass in the adult pancreas. *Endocrinology*. 2009;**150**(7):3058-66.

108. Lefebvre VH, Otonkoski T, Ustinov J, Huotari MA, Pipeleers DG, Bouwens L. Culture of adult human islet preparations with hepatocyte growth factor and 804G matrix is mitogenic for duct cells but not for beta-cells. *Diabetes*. 1998;**47**(1):134-7.
109. Maestro MA, Boj SF, Luco RF, Pierreux CE, Cabedo J, Servitja JM, et al. Hnf6 and Tcf2 (MODY5) are linked in a gene network operating in a precursor cell domain of the embryonic pancreas. *Hum Mol Genet*. 2003;**12**(24):3307-14.
110. Suzuki A, Nakauchi H, Taniguchi H. Prospective isolation of multipotent pancreatic progenitors using flow-cytometric cell sorting. *Diabetes*. 2004;**53**(8):2143-52.
111. Greer RL, Staley BK, Liou A, Hebrok M. Numb regulates acinar cell dedifferentiation and survival during pancreatic damage and acinar-to-ductal metaplasia. *Gastroenterology*. 2013;**145**(5):1088-97 e8.
112. Williams MD, Wong W, Rixon A, Satoor SN, Hardikar AA, Joglekar MV. Pdx1 (GFP/w) mice for isolation, characterization, and differentiation of pancreatic progenitor cells. *Methods Mol Biol*. 2014;**1194**:271-88.
113. Venkatesan V, Gopurappilly R, Goteti SK, Dorisetty RK, Bhonde RR. Pancreatic progenitors: The shortest route to restore islet cell mass. *Islets*. 2011;**3**(6):295-301.
114. De Haro-Hernandez R, Cabrera-Munoz L, Mendez JD. Regeneration of beta-cells and neogenesis from small ducts or acinar cells promote recovery of endocrine pancreatic function in alloxan-treated rats. *Arch Med Res*. 2004;**35**(2):114-20.
115. Gu D, Arnush M, Sarvetnick N. Endocrine/exocrine intermediate cells in streptozotocin-treated Ins-IFN-gamma transgenic mice. *Pancreas*. 1997;**15**(3):246-50.
116. Gu G, Dubauskaite J, Melton DA. Direct evidence for the pancreatic lineage: NGN3+ cells are islet progenitors and are distinct from duct progenitors. *Development*. 2002;**129**(10):2447-57.
117. Collombat P, Xu X, Heimberg H, Mansouri A. Pancreatic beta-cells: from generation to regeneration. *Semin Cell Dev Biol*. 2010;**21**(8):838-44.
118. Collombat P, Xu X, Ravassard P, Sosa-Pineda B, Dussaud S, Billestrup N, et al. The ectopic expression of Pax4 in the mouse pancreas converts progenitor cells into alpha and subsequently beta cells. *Cell*. 2009;**138**(3):449-62.
119. Brun T, Franklin I, St-Onge L, Biason-Lauber A, Schoenle EJ, Wollheim CB, et al. The diabetes-linked transcription factor PAX4 promotes {beta}-cell proliferation and survival in rat and human islets. *J Cell Biol*. 2004;**167**(6):1123-35.
120. Bonner-Weir S, Smith FE. Islet cell growth and the growth factors involved. *Trends Endocrinol Metab*. 1994;**5**(2):60-4.
121. Stevenson KS, McGlynn L, Hodge M, McLinden H, George WD, Davies RW, et al. Isolation, characterization, and differentiation of thyl.1-sorted pancreatic adult progenitor cell populations. *Stem Cells Dev*. 2009;**18**(10):1389-98.
122. De Leon DD, Deng S, Madani R, Ahima RS, Drucker DJ, Stoffers DA. Role of endogenous glucagon-like peptide-1 in islet regeneration after partial pancreatectomy. *Diabetes*. 2003;**52**(2):365-71.
123. Bulotta A, Farilla L, Hui H, Perfetti R. The role of GLP-1 in the regulation of islet cell mass. *Cell Biochem Biophys*. 2004;**40**(3 Suppl):65-78.
124. Hayek A, Beattie GM, Cirulli V, Lopez AD, Ricordi C, Rubin JS. Growth factor/matrix-induced proliferation of human adult beta-cells. *Diabetes*. 1995;**44**(12):1458-60.

125. Hill DJ, Hogg J. Growth factor control of pancreatic B cell hyperplasia. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1991;**5**(4):689-98.
126. Wang RN, Rehfeld JF, Nielsen FC, Kloppel G. Expression of gastrin and transforming growth factor-alpha during duct to islet cell differentiation in the pancreas of duct-ligated adult rats. *Diabetologia.* 1997;**40**(8):887-93.
127. Rooman I, Bouwens L. Combined gastrin and epidermal growth factor treatment induces islet regeneration and restores normoglycaemia in C57Bl6/J mice treated with alloxan. *Diabetologia.* 2004;**47**(2):259-65.
128. Turrel C, Bailbe D, Meile MJ, Kergoat M, Portha B. Glucagon-like peptide-1 and exendin-4 stimulate beta-cell neogenesis in streptozotocin-treated newborn rats resulting in persistently improved glucose homeostasis at adult age. *Diabetes.* 2001;**50**(7):1562-70.
129. Wang Q, Brubaker PL. Glucagon-like peptide-1 treatment delays the onset of diabetes in 8 week-old db/db mice. *Diabetologia.* 2002;**45**(9):1263-73.
130. Brubaker PL, Drucker DJ. Minireview: Glucagon-like peptides regulate cell proliferation and apoptosis in the pancreas, gut, and central nervous system. *Endocrinology.* 2004;**145**(6):2653-9.
131. Li L, Seno M, Yamada H, Kojima I. Betacellulin improves glucose metabolism by promoting conversion of intraislet precursor cells to beta-cells in streptozotocin-treated mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;**285**(3):E577-83.
132. Li L, Yi Z, Seno M, Kojima I. Activin A and betacellulin: effect on regeneration of pancreatic beta-cells in neonatal streptozotocin-treated rats. *Diabetes.* 2004;**53**(3):608-15.
133. Zhou J, Pineyro MA, Wang X, Doyle ME, Egan JM. Exendin-4 differentiation of a human pancreatic duct cell line into endocrine cells: involvement of PDX-1 and HNF3beta transcription factors. *J Cell Physiol.* 2002;**192**(3):304-14.
134. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes.* 1999;**48**(12):2270-6.
135. Szabat M, Lynn FC, Hoffman BG, Kieffer TJ, Allan DW, Johnson JD. Maintenance of beta-cell maturity and plasticity in the adult pancreas: developmental biology concepts in adult physiology. *Diabetes.* 2012;**61**(6):1365-71.
136. Pearson KW, Scott D, Torrance B. Effects of partial surgical pancreatectomy in rats. I. Pancreatic regeneration. *Gastroenterology.* 1977;**72**(3):469-73.
137. Seaberg RM, Smukler SR, Kieffer TJ, Enikolopov G, Asghar Z, Wheeler MB, et al. Clonal identification of multipotent precursors from adult mouse pancreas that generate neural and pancreatic lineages. *Nat Biotechnol.* 2004;**22**(9):1115-24.
138. Kopp JL, Dubois CL, Schaffer AE, Hao E, Shih HP, Seymour PA, et al. Sox9+ ductal cells are multipotent progenitors throughout development but do not produce new endocrine cells in the normal or injured adult pancreas. *Development.* 2011;**138**(4):653-65.
139. Xu X, D'Hoker J, Stange G, Bonne S, De Leu N, Xiao X, et al. Beta cells can be generated from endogenous progenitors in injured adult mouse pancreas. *Cell.* 2008;**132**(2):197-207.
140. Shen CN, Slack JM, Tosh D. Molecular basis of transdifferentiation of pancreas to liver. *Nat Cell Biol.* 2000;**2**(12):879-87.
141. Slack JM, Tosh D. Transdifferentiation and metaplasia--switching cell types. *Curr Opin Genet Dev.* 2001;**11**(5):581-6.

142. Schmied BM, Ulrich A, Matsuzaki H, Ding X, Ricordi C, Weide L, et al. Transdifferentiation of human islet cells in a long-term culture. *Pancreas*. 2001;**23**(2):157-71.
143. Lardon J, Huyens N, Rooman I, Bouwens L. Exocrine cell transdifferentiation in dexamethasone-treated rat pancreas. *Virchows Arch*. 2004;**444**(1):61-5.
144. Bonner-Weir S, Baxter LA, Schuppin GT, Smith FE. A second pathway for regeneration of adult exocrine and endocrine pancreas. A possible recapitulation of embryonic development. *Diabetes*. 1993;**42**(12):1715-20.
145. Gershengorn MC, Hardikar AA, Wei C, Geras-Raaka E, Marcus-Samuels B, Raaka BM. Epithelial-to-mesenchymal transition generates proliferative human islet precursor cells. *Science*. 2004;**306**(5705):2261-4.
146. Anzalone R, Lo Iacono M, Loria T, Di Stefano A, Giannuzzi P, Farina F, et al. Wharton's jelly mesenchymal stem cells as candidates for beta cells regeneration: extending the differentiative and immunomodulatory benefits of adult mesenchymal stem cells for the treatment of type 1 diabetes. *Stem Cell Rev*. 2011;**7**(2):342-63.
147. Carlsson P-O, Korsgren O, Le Blanc K. Mesenchymal Stromal Cells to Halt the Progression of Type 1 Diabetes? *Curr Diab Rep*. 2015;**15**(7):1-8.
148. Granger A, Kushner JA. Cellular origins of beta-cell regeneration: a legacy view of historical controversies. *J Intern Med*. 2009;**266**(4):325-38.
149. Zufarov KA. Kompensatorno-prisposobitel nye protsessy v kletkakh vnutrennei sredy: Tashkentskii gosudarstvennyi meditsinskii institut; 1988.
150. Means AL, Meszoely IM, Suzuki K, Miyamoto Y, Rustgi AK, Coffey RJ, Jr., et al. Pancreatic epithelial plasticity mediated by acinar cell transdifferentiation and generation of nestin-positive intermediates. *Development*. 2005;**132**(16):3767-76.
151. Minami K, Okuno M, Miyawaki K, Okumachi A, Ishizaki K, Oyama K, et al. Lineage tracing and characterization of insulin-secreting cells generated from adult pancreatic acinar cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;**102**(42):15116-21.
152. ЯГЛОВА Н, ЯГЛОВ В. НОВЫЕ КОНЦЕПЦИИ БИОЛОГИИ ДИФФУЗНОЙ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ: ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЕ ИЗУЧЕНИЯ. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012(4):8.
153. Rankin MM, Wilbur CJ, Rak K, Shields EJ, Granger A, Kushner JA. beta-Cells are not generated in pancreatic duct ligation-induced injury in adult mice. *Diabetes*. 2013;**62**(5):1634-45.
154. Blaine SA, Ray KC, Anunobi R, Gannon MA, Washington MK, Means AL. Adult pancreatic acinar cells give rise to ducts but not endocrine cells in response to growth factor signaling. *Development*. 2010;**137**(14):2289-96.
155. Rooman I, Heremans Y, Heimberg H, Bouwens L. Modulation of rat pancreatic acinoductal transdifferentiation and expression of PDX-1 in vitro. *Diabetologia*. 2000;**43**(7):907-14.
156. Rovira M, Scott SG, Liss AS, Jensen J, Thayer SP, Leach SD. Isolation and characterization of centroacinar/terminal ductal progenitor cells in adult mouse pancreas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;**107**(1):75-80.
157. Ismail ZM, Kamel AM, Yacoub MF, Aboulkhair AG. The effect of in vivo mobilization of bone marrow stem cells on the pancreas of diabetic albino rats (a histological & immunohistochemical study). *Int J Stem Cells*. 2013;**6**(1):1-11.

158. Kawaguchi Y, Cooper B, Gannon M, Ray M, MacDonald RJ, Wright CV. The role of the transcriptional regulator Ptf1a in converting intestinal to pancreatic progenitors. *Nat Genet.* 2002;**32**(1):128-34.
159. Bock T, Kyhnel A, Pakkenberg B, Buschard K. The postnatal growth of the beta-cell mass in pigs. *J Endocrinol.* 2003;**179**(2):245-52.
160. Palomar-Morales M, Morimoto S, Mendoza-Rodriguez CA, Cerbon MA. The protective effect of testosterone on streptozotocin-induced apoptosis in beta cells is sex specific. *Pancreas.* 2010;**39**(2):193-200.
161. Rosmalen JG, Pigmans MJ, Kersseboom R, Drexhage HA, Leenen PJ, Homo-Delarche F. Sex steroids influence pancreatic islet hypertrophy and subsequent autoimmune infiltration in nonobese diabetic (NOD) and NODscid mice. *Lab Invest.* 2001;**81**(2):231-9.
162. Li RJ, Qiu SD, Wang HX, Tian H, Wang LR, Huo YW. Androgen receptor: a new player associated with apoptosis and proliferation of pancreatic beta-cell in type 1 diabetes mellitus. *Apoptosis.* 2008;**13**(8):959-71.
163. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res.* 2001;**50**(6):537-46.
164. McLetchie NG. Alloxan diabetes: a discovery, albeit a minor one. *J R Coll Physicians Edinb.* 2002;**32**(2):134-42.
165. Bakhutashvili V., Megreladze I., Sanikidze T. პლაფერონი. თბილისი, საქართველო 2011. 252 p.
166. შრომათა კრებული. პლაფერონი. თბილისი, საქართველო: 'მეცნიერება'; 1995.
167. Ahlgren U, Pfaff SL, Jessell TM, Edlund T, Edlund H. Independent requirement for ISL1 in formation of pancreatic mesenchyme and islet cells. *Nature.* 1997;**385**(6613):257-60.
168. Pick A, Clark J, Kubstrup C, Levisetti M, Pugh W, Bonner-Weir S, et al. Role of apoptosis in failure of beta-cell mass compensation for insulin resistance and beta-cell defects in the male Zucker diabetic fatty rat. *Diabetes.* 1998;**47**(3):358-64.
169. Xue Y, Zhao W, Du W, Zhang X, Ji G, Ying W, et al. Ultra-structural study of insulin granules in pancreatic beta-cells of db/db mouse by scanning transmission electron microscopy tomography. *Protein Cell.* 2012;**3**(7):521-5.
170. Donath MY, Gross DJ, Cerasi E, Kaiser N. Hyperglycemia-induced beta-cell apoptosis in pancreatic islets of *Psammomys obesus* during development of diabetes. *Diabetes.* 1999;**48**(4):738-44.
171. Smirnov AV, Snigur GL, Voronkova MP. Pancreatic Islet Beta-Cell Apoptosis in Experimental Diabetes Mellitus 2012 2012-08-16.
172. Peiris H, Bonder CS, Coates PT, Keating DJ, Jessup CF. The beta-cell/EC axis: how do islet cells talk to each other? *Diabetes.* 2014;**63**(1):3-11.
173. Ham AW, Cormack DH. Histology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott; 1979. xvi, 966 p., 9 leaves of plates p.
174. Guardado Mendoza R, Perego C, Finzi G, La Rosa S, Capella C, Jimenez-Ceja LM, et al. Delta cell death in the islet of Langerhans and the progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in non-human primates (baboon, *Papio hamadryas*). *Diabetologia.* 2015.
175. Reinert RB, Brissova M, Shostak A, Pan FC, Poffenberger G, Cai Q, et al. Vascular endothelial growth factor- $\alpha$  and islet vascularization are necessary in developing, but not adult, pancreatic islets. *Diabetes.* 2013;**62**(12):4154-64.

176. Joglekar M, Hardikar A. Human Pancreatic Progenitors: Implications for Clinical Transplantation in Diabetes. In: Bhattacharya N, Stubblefield P, editors. Human Fetal Tissue Transplantation: Springer London; 2013. p. 237-49.
177. Movassat J, Saulnier C, Serradas P, Portha B. Impaired development of pancreatic beta-cell mass is a primary event during the progression to diabetes in the GK rat. *Diabetologia*. 1997;**40**(8):916-25.
178. Desgraz R, Bonal C, Herrera PL. beta-cell regeneration: the pancreatic intrinsic faculty. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;**22**(1):34-43.
179. Dang LT-T, Bui AN-T, Pham VM, Phan NK, Van Pham P. Production of islet-like insulin-producing cell clusters in vitro from adiposederived stem cells. *Biomedical Research and Therapy*. 2015;**2**(1):1-9.
180. Solar M, Cardalda C, Houbracken I, Martin M, Maestro MA, De Medts N, et al. Pancreatic exocrine duct cells give rise to insulin-producing beta cells during embryogenesis but not after birth. *Dev Cell*. 2009;**17**(6):849-60.
181. Lardon J, De Breuck S, Rooman I, Van Lommel L, Kruhoffer M, Orntoft T, et al. Plasticity in the adult rat pancreas: transdifferentiation of exocrine to hepatocyte-like cells in primary culture. *Hepatology*. 2004;**39**(6):1499-507.
182. Yang L, Li S, Hatch H, Ahrens K, Cornelius JG, Petersen BE, et al. In vitro trans-differentiation of adult hepatic stem cells into pancreatic endocrine hormone-producing cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;**99**(12):8078-83.
183. Wang J, Elghazi L, Parker SE, Kizilocak H, Asano M, Sussel L, et al. The concerted activities of Pax4 and Nkx2.2 are essential to initiate pancreatic beta-cell differentiation. *Dev Biol*. 2004;**266**(1):178-89.
184. Buteau J, Foisy S, Joly E, Prentki M. Glucagon-like peptide 1 induces pancreatic beta-cell proliferation via transactivation of the epidermal growth factor receptor. *Diabetes*. 2003;**52**(1):124-32.
185. Ogawa N, List JF, Habener JF, Maki T. Cure of overt diabetes in NOD mice by transient treatment with anti-lymphocyte serum and exendin-4. *Diabetes*. 2004;**53**(7):1700-5.
186. Cox AR, Gottheil SK, Arany EJ, Hill DJ. The effects of low protein during gestation on mouse pancreatic development and beta cell regeneration. *Pediatr Res*. 2010;**68**(1):16-22.
187. Di Bella A, Regoli M, Nicoletti C, Ermini L, Fonzi L, Bertelli E. An appraisal of intermediate filament expression in adult and developing pancreas: vimentin is expressed in alpha cells of rat and mouse embryos. *J Histochem Cytochem*. 2009;**57**(6):577-86.
188. Bouwens L, Wang RN, De Blay E, Pipeleers DG, Kloppel G. Cytokeratins as markers of ductal cell differentiation and islet neogenesis in the neonatal rat pancreas. *Diabetes*. 1994;**43**(11):1279-83.
189. Jain R, Fischer S, Serra S, Chetty R. The use of Cytokeratin 19 (CK19) immunohistochemistry in lesions of the pancreas, gastrointestinal tract, and liver. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2010;**18**(1):9-15.
190. Bouwens L, Pipeleers DG. Extra-insular beta cells associated with ductules are frequent in adult human pancreas. *Diabetologia*. 1998;**41**(6):629-33.
191. Li WC, Yu WY, Quinlan JM, Burke ZD, Tosh D. The molecular basis of transdifferentiation. *J Cell Mol Med*. 2005;**9**(3):569-82.
192. Hess D, Li L, Martin M, Sakano S, Hill D, Strutt B, et al. Bone marrow-derived stem cells initiate pancreatic regeneration. *Nat Biotechnol*. 2003;**21**(7):763-70.

193. Huang HH, Novikova L, Williams SJ, Smirnova IV, Stehno-Bittel L. Low insulin content of large islet population is present in situ and in isolated islets. *Islets*. 2011;**3**(1):6-13.
194. Hill DJ. Nutritional programming of pancreatic beta-cell plasticity. *World J Diabetes*. 2011;**2**(8):119-26.
195. Paris M, Tourrel-Cuzin C, Plachot C, Ktorza A. Review: Pancreatic beta-cell neogenesis revisited. *Experimental Diabetes Research*. 2004;**5**(2):111-21.
196. Xia B, Zhan XR, Yi R, Yang BF. Can pancreatic duct-derived progenitors be a source of islet regeneration? *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009;**383**(4):383-5.
197. Inada A, Nienaber C, Katsuta H, Fujitani Y, Levine J, Morita R, 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;**105**(50):19915-9.