УДК 612.345.013.5

СТРУКТУРНАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ЭНДОКРИННЫХ ОСТРОВКОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧАСТЬ II. РАЗЛИЧИЯ ОСТРОВКОВ ЛАНГЕРГАНСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСОБЕННОСТЕЙ МОРФОГЕНЕЗА

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

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

В процессе развития у человека и других видов млекопитающих подробно рассмотрены взаимоотношения между протоковой системой, возникновением эндокринных клеток и формированием островков поджелудочной железы. Показано, что структурная и функциональная гетерогенность островков связана с особенностями их морфогенеза. Продемонстрированы различия локализации, микроархитектоники, кровоснабжения и иннервации островков в зависимости от времени и места их возникновения в дуктальной системе. Так, из проксимальной части протоковой системы поджелудочной железы островки развиваются раньше. Они располагаются в междольковых прослойках, образуют нейроинсулярные комплексы и обладают инсуло-венозным кровоснабжением, что более характерно для грызунов. Из дистальной части протоков развиваются островки с внутридольковой локализацией и инсуло-ацинарной портальной системой кровоснабжения, оказывающей влияние на окружающие ацинусы экзокринной паренхимы. Они преобладают у человека и крупного рогатого скота.

***Ключевые слова**: поджелудочная железа, гетерогенность, морфогенез, эндокринные островки, протоковая система.*

STRUCTURAL HETEROGENEITY OF PANCREATIC ISLETS PART II. DIFFERENCES OF THE ISLETS OF LANGERHANS DEPENDING ON PECULIARITIES OF MORPHOGENESIS

L. A. Mozheiko

Educational Institution «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

In the process of development in humans and other mammals the relationship between the ductal system, the appearance of endocrine cells and formation of pancreatic islets are considered in detail. It is shown that structural and functional heterogeneity of the islets is connected with the peculiarities of their morphogenesis. The differences of localization, microarchitecture, blood supply and innervation of the islets, depending on the time and place of their appearance in the ductal system are demonstrated. So, from the proximal part of the ductal system of the pancreas the islets develop earlier. They are located in interlobular layers, form neuro-insular complexes and have insulo-venous blood supply, which is more typical for rodents. From the distal part of the ducts the islets develop with intralobular localization and insulo-acinar portal system blood supply, influencing the surrounding acini of the exocrine parenchyma. They predominate in humans and cattle.

***Keywords:** pancreas, heterogeneity, morphogenesis, endocrine islets, ductal system.*

В последнее время благодаря новейшим методам исследований знания о строении эндокринных островков поджелудочной железы значительно расширились. Описана уникальная структурная организация эндокринного аппарата человека. Показаны существенные отличия её от других млекопитающих [1, 2]. Установлена не только межвидовая, но и внутривидовая топографическая гетерогенность островков, обнаруженная по разным признакам – количеству, размерам, клеточному составу, кровоснабжению, иннервации [3]. В качестве возможной причины гетерогенности островков рассматриваются различия их эмбриогенеза. Несмотря на то, что факт более ранней структурной и функциональной дифференцировки эндокринного аппарата поджелудочной железы по сравнению с её экзокринной частью является общепризнанным, вопросы, связанные с особенностями морфогенеза островков, довольно спорны и продолжают обсуждаться. Цель обзора – проанализировать литературные сведения об особенностях развития эндокринных островков поджелудочной железы.

Ранние этапы развития поджелудочной железы более детально прослежены у животных и начинаются с дифференцировки клеток зародышевой энтодермы, образующей в процессе гаструляции первичную кишечную трубку. Выросты энтодермального эпителия представляют дорсальный и вентральный панкреатические зачатки. Первоначально анатомическое развитие этих зачатков сходно, но внеклеточные сигналы и транскрипционные факторы, которые контролируют раннюю дифференцировку полипотентных клеток-предшественников, различны [4]. Причем вентральный зачаток образует в основном дуоденальный отдел дефинитивной поджелудочной железы, так называемую головку,

включая крючковидный отросток (правую часть), в то время как дорсальный зачаток обеспечивает рост центрального и селезеночного отдела будущего органа, т. е. тела и хвоста (левой части) [5]. Эндокринные островки этих частей поджелудочной железы различаются временем формирования, количеством, клеточным составом и функцией [6,7]. У всех видов млекопитающих дорсальный зачаток обычно развивается раньше, чем вентральный. Так, у мышей дорсальный зачаток появляется на 8,5-9,5 сутки эмбрионального развития, у крыс – на 10-11,5 сутки, у человека – на 26-е сутки, и лежит свободно в толще мезенхимы дорсальной брыжейки. Вентральный зачаток у мышей и крыс появляется, как правило, на одни сутки позже, у человека – на 28-32 сутки эмбрионального развития, и располагается в едином тканевом комплексе с 12-перстной кишкой. Далее кишечная трубка поворачивается, зачатки сближаются и сливаются: у мышей – на 12,5-14,5 сутки, у крыс – на 16,5-18,5 сутки, у человека – на 6-й неделе развития [3,8]. Развитие эндокринных островков тесно связано с развитием экзокринной ткани поджелудочной железы. Из эмбриональных зачатков образуются ветвящиеся в мезенхиме эпителиальные тяжи и скопления клеток, которые затем превращаются в трубочки. Первоначально клетки с признаками эндокриноцитов располагаются одиночно или в виде небольших групп между экзокринными клетками-предшественниками по сторонам или на концах эпителиальных выростов [3, 9]. Препроглюкагон-иммунореактивные А-клетки – первые эндокринные клетки, обнаруженные в эпителиальных зачатках у грызунов (у мышей – на 9,5-10,5 сутки, у крыс – на 12,5 сутки) [10]. Впоследствии появляются проинсулин-иммунореактивные клетки. Вначале это небольшая группа клеток, которые быстро увеличиваются в количестве и в финале составляют большинство эндокринной популяции дефинитивной поджелудочной железы [9, 11]. Резкое увеличение В-клеток отражает вторую волну дифференцировки, которая возникает у мышей от 13,5 до 15,5 суток, у крыс – от 13,5 до 20,5 суток, и совпадает с преобразованием эпителиальных тяжей в расширяющуюся ветвящуюся протоковую структуру, ведущую к появлению первых примитивных протоков и ацинусов. С помощью иммуногистохимических методов у грызунов продемонстрировано, что на 13,5-14,5 сутки развития можно различить все 5 гормон-экспрессирующих эндокринных линий [12], а к 15-16 суткам они отпочковываются в виде островков, еще связанных с протоками или находящихся вблизи них [13, 14].

Исследования, проведенные на человеческом эмбриональном материале, показали разные сроки появления островков поджелудочной железы – от 6-й до 12-й недель [8, 15]. По ультраструктурным особенностям дифференцировки эндокринных клеток установлено, что первыми в эмбриогенезе человека появляются А-(7-8-я неделя), затем В-(9-10-я неделя), Д-(11 и 12-я неделя) и РР-эндокриноциты (13-14-я неделя) [15]. В некоторых работах показано, что инсулин-экспрессирующие или соматостатин- и PPY-экспрессирующие клетки появляются первыми, а затем глюкагон- и другие пептид-экспрессирующие клетки [16,17]. Кроме того, указывается, что часто в ранних эндокринных клетках экспрессируются два или три гормона, прежде чем клетки окончательно дифференцируются [14, 18]. Такие противоречия могут быть результатом употребления разных методов тестирования, протоколов, форм антител и др. Основная проблема изучения клеток-предшественников эндокриноцитов связана с отсутствием стойких фенотипических признаков, которые позволяют их идентифицировать. Недавние результаты, полученные сначала на эмбрионах крысы, а затем на эмбрионах и плодах человека, позволяют отнести к маркерам предшественников эндокриноцитов трансмембранный рецептор белка тирозинкиназы – C-kit [19]. С 11,5 недель развития C-kit-позитивные клетки обособлялись от протоков и формировали скопления. Двойная иммуногистохимическая реакция позволила обнаружить в эти сроки клетки, одновременно синтезирующие и инсулин, и глюкагон. В дальнейшем они дифференцировались в В- и А-клетки. Вопрос о том, происходит ли развитие популяций В- и А-клеток из двух независимых клеточных линий, как показал P. L. Herrera [20], или имеется единая клетка-предшественница, требует уточнения. Кроме того, отмечается, что часть предшественников эндокриноцитов может оставаться в составе эпителия протоков. Процент дуктальных эндокринных клеток к общему количеству эндокриноцитов варьирует – у грызунов – 1%, у человека и др. – от 10 до 15% [21, 22]. Они могут формировать даже небольшие группы, состоящие из В-клеток, в периферических внутридольковых и междольковых протоках, или отделяться от протоковой системы соединительной тканью. Предполагается, что такие группы эндокринных клеток представляют собой этап перехода от функциональных предшественников эндокринных клеток в островковые. Они не васкуляризованы, способны легче пережить период гипоксии, чем васкуляризованные небольшие островки, поэтому могут лучше подходить для трансплантации [3].

У 2-4-месячных плодов человека эмбриональная система протоков преобразуется в дольки. В тубулярной части протоков из прогениторных клеток образуются островки. Островковая генерация сначала появляется в проксимальных протоках, т. е. в самых первых протоках, удаленных от периферии дольки. Затем распространяется центрифугально и заканчивается во вну-

тридольковых протоках наружной части доли. Это приводит к временным и пространственным особенностям формирования островков в развивающейся поджелудочной железе человека, мышей, крупного рогатого скота [17, 23]. Эмбриональное и фетальное развитие островков бычьей поджелудочной железы имеет большее сходство с развитием их у человека, чем развитие островков у грызунов, и является примером морфологического разнообразия островков, возникших из разных частей протоковой системы [3, 11]. Окончательное время формирования островков для разных видов специфично и совпадает со степенью зрелости органа к рождению [24]. Эндокринные островки поджелудочной железы человека и крупного рогатого скота получают существенное развитие во втором и третьем триместрах беременности [16], в то время как у грызунов относительно позже (у мышей, начиная с 18,5 эмбриональных суток, у крыс – с 17,5 суток), претерпевают перестройку в период после рождения и окончательное количество островков формируется в сроки от 9 до 12 недель постнатального возраста [25, 26].

Развитие панкреатических островков из разных частей дуктальной системы является координированным процессом, который предположительно включает следующие стадии: активация эпителиальных клеток расширяющейся дуктальной системы, образующих островковые клетки; пролиферация этих клеток и образование небольших групп пептидгормон-продуцирующих клеток; отпочковывание и последующая изоляция клеточных групп от эпителия протоков соединительной тканью; формирование нейроваскулярного окружения; и, наконец, объединение в островках или объединение с реорганизацией островковых клеток. Несмотря на то, что эти стадии предсказуемы и понятны, анатомическое подтверждение остаётся не полным [25, 27]. Ещё менее освещены молекулярные механизмы регуляции этого сложного морфогенетического процесса. Как ранее обсуждалось, формирование островков имеет временную и пространственную особенности. Локализация островков в органе, так же как их размеры и архитектоника, варьирует в зависимости от времени и места их возникновения. Если островки возникают рано и проксимально в дуктальной системе, они располагаются в септах. Такие островки часто встречаются у грызунов [28]. Они крупных размеров и могут впоследствии разделяться [29]. Если островки развиваются позже, дистально в дуктальной системе, они занимают внутридольковую локализацию и окружаются ацинусами. Такие островки представляют большинство островков крупного рогатого скота и человека. Замечено, что септально расположенные островки у этих видов часто небольших размеров и встречаются в фетальном периоде, а также у новорожденных [2]. Таким образом, гетерогенность панкреатических островков может быть вызвана временными изменениями двух динамических процессов: формирования островков и распространения и ветвления дуктальной системы. Локализация вновь формирующихся островков изменяется прогрессивно от более крупных проксимально расположенных, удаленных от периферии дольки, к небольшим периферическим, периацинарным, с соблюдением центрифугального принципа формирования. Прогрессивное изменение в локализации формирующихся островков от центра органа к периферии может служить причиной постоянной гетерогенности островков [17].

Кровоснабжение островков устанавливается при трансформации клеточных групп в эндокринные островки [30]. Васкуляризация их различается в зависимости от локализации островков в дольках [31]. Междольковые островки, образовавшиеся из проксимальной части протоков, кровоснабжаются тремя афферентными артериолами, которые после прохождения через многочисленные синусоидно-расширенные капилляры островка прямо продолжаются в эфферентные венозные сосуды, формируя таким образом инсуло-венозную эфферентную систему [32]. Кровоснабжение же внутридольковых островков интегрируется с кровоснабжением экзокринной ткани, в которой разветвляются кровеносные сосуды после прохождения через островок, с помощью образования так называемой инсуло-ацинарной портальной сосудистой системы [32]. Иннервация островков также зависит от локализации островков. Предполагается, что междольковые островки иннервируются как симпатическими нервными волокнами, оканчивающимися на глюкагон-иммунореактивных А-клетках, так и парасимпатическими, оканчивающимися на обоих, – и А-клетках, и инсулин-иммунореактивных В-клетках [33]. Большинство окончаний нервных волокон вегетативной нервной системы во внутридольковых островках обнаружены на кровеносных сосудах, а не на нервных клетках. Вследствие этого считается, что эндокринные клетки в междольковых островках, возникшие из проксимальной части протоков, находятся под прямым влиянием автономной нервной системы и вместе с телами нейронов формируют нейроинсулярные комплексы, в то время как эндокринные клетки внутридольковых островков регулируются опосредованно – через регуляцию кровеносных сосудов и тока крови [34]. Описанные различия иннервации и кровоснабжения островков могут влиять на секрецию гормонов [35, 36]. С одной стороны, сигналы автономной нервной системы у грызунов способны играть более значительную роль для адекватного ответа эндокринных клеток на глюкозу крови [33, 37]. С другой стороны, островковые гормоны, благодаря инсуло-а-

цинарной портальной системе, которая лучше развита у человека, приматов, собак и лошадей, чем у грызунов, оказывают большее влияние на экзокринную ткань, что подтверждается более крупными размерами периинсулярных ацинусов и их иммуноцитохимических и биохимических показателей [38].

В недавних работах показано, что эмбриональное и фетальное развитие островков поджелудочной железы человека имеет большее сходство с развитием их у крупного рогатого скота, чем у грызунов [3, 39]. Установлено, что у крупного рогатого скота в фетальной поджелудочной железе развиваются и сосуществуют две популяции различных эндокринных островков. Различия в их развитии появляются, когда у 90-суточного плода начинают формироваться дольки. Островки, развивающиеся из эпителиальных почек проксимальной части протоков, появляются раньше. Их называют островками первой генерации [39], или по автору, описавшему подобные островки более сотни лет назад (1896 г.), островками Laguesse [3]. Они немногочисленны, имеют большие размеры и состоят из рыхлых клеточных тяжей, в которых постепенно начинают преобладать В-клетки. Расположены в междольковых прослойках соединительной ткани. С самого начала формирования островки имеют тенденцию сближения с нервными ганглиями и сосудистыми элементами, образуя так называемые нейро-инсулярные комплексы [3, 40]. С 3-го по 5-й месяц эмбриогенеза площадь их возрастает, а к концу 9-го месяца достигает максимального значения, что авторы связывают с возросшей потребностью в инсулине в период наиболее интенсивного роста плода и развития его внутренних органов [39]. В поздний плодный период активация эндокринной функции сопровождается интенсификацией апоптоза эндокриноцитов и замещением их жировыми клетками. После рождения островки подвергаются обратному развитию и у взрослых животных не выявляются. По развитию и локализации они сходны с описанными выше проксимальными островками, но имеют ряд особенностей, которые делают их уникальными и отличают от проксимальных островков других видов, включая грызунов. Во-первых, они временны, ограничены фетальной и ранней постнатальной жизнью. Во-вторых, состоят только из одного типа клеток – В-эндокриноцитов. Из периферической части дуктальной системы поджелудочной железы у крупного рогатого скота развиваются островки так называемой второй генерации, отличающиеся по топографии и строению. Они имеют меньшие размеры, округлую или овальную форму и более компактное расположение клеток, среди которых, кроме инсулин-иммунореактивных небольших по размерам В-клеток, встречаются и другие эндокринные клетки [3]. Они размещаются только внутри долек и окружены ацинусами. Это позволяет считать их предшественниками дефинитивных островков у крупного рогатого скота. Предполагается, что островки и первой, и второй генерации в процессе эмбриогенеза являются провизорными, функционально разными образованиями. Первые служат источником инсулина во внутриутробный период и после рождения подвергаются инволюции, вторые в плодный период обеспечивают индуцирующее воздействие на рост и дифференцировку экзокринной части и после рождения перестраиваются в дефинитивные островки [39]. В научной литературе, касающейся развития поджелудочной железы, тип островков по биологическим, структурным и функциональным особенностям похожий на Laguesse островки, описан, кроме жвачных животных, у человека и других видов, включая обезьян, собак, котов, кроликов, мышей, крыс и рыб [3, 34]. Допускается, что появление фетального типа островков у новорожденного человека является следствием нарушения инволюции фетального типа островков, что может привести к постнатальным инсулитам, а в финале – к СД I типа [41]. Необходимо изучение специфического генетического профиля бычьих Laguesse островков для идентификации их с фетальным типом островков нежвачных, особенно мышей и человека.

Выводы

1. В процессе морфогенеза из проксимальной части протоковой системы поджелудочной железы развиваются островки, располагающиеся в междольковых прослойках, образующие нейроинсулярные комплексы и обладающие инсуло-венозным кровоснабжением, которые более характерны для грызунов.

2. Из дистальной части протоков развиваются островки с внутридольковой локализацией и инсуло-ацинарной портальной системой кровоснабжения, оказывающей влияние на окружающие ацинусы экзокринной паренхимы, которые преобладают у человека и крупного рогатого скота.

References

1. Mozhejko LA. Sravnitelnaja harakteristika vnutriostrovkovyh svjazej podzheludochnoj zhelezy cheloveka i zhivotnyh [Comparative characteristics of interinsular associations of human and animal pancreas]. *Novosti mediko-biologicheskih nauk*. 2015;1:94-98. (Russian).

2. Ruchelli ED. Pancreas. In: Ernst LM, Ruchelli ED, Huff DS, editors. Color Atlas of Fetal and Neonatal Histology. New York: Springer; 2011. p. 79-85.

3. Merkwitz C, Blaschuk OW, Schulz A, Lochhead P, Meister J, Ehrlich A, Ricken AM. The ductal origin of structur-

al and functional heterogeneity between pancreatic islets. *Prog. Histochem. Cytochem*. 2013;48(3):103-140. doi: 10.1016/j.proghi.2013.09.001.

4. Gittes GK. Developmental biology of the pancreas: a comprehensive review. *Dev Biol*. 2009;326(1):4-35. doi: 10.1016/j.ydbio.2008.10.024.

5. Moldavskaja AA, Savishhev AV. Sovremennye vzgljady na formirovanie podzheludochnoj zhelezy v jembriogeneze [Modern views on the formation of the pancreas in embryogenesis]. *Morfologija*. 2008;133,(3):77-78. (Russian).

6. Goldman H, Wong I, Patel YC. A study of the structural and biochemical development of human fetal islets of Langerhans. *Diabetes*. 1982;31(10):897-902. https://doi.org/10.2337/diab.31.10.897.

7. Sessa F, Fiocca R, Tenti P, Solcia E, Tavani E, Pliteri S. Pancreatic polypeptide rich tissue in the annular pancreas. A distinctive feature of ventral primordium derivatives. *Pathol. Anat. Histopathol*. 1983;399(2):227-232.

8. Glushhenko IL. Morfometricheskaja harakteristika podzheludochnoj zhelezy cheloveka v jembriogeneze [Morphometric characteristics of the human pancreas in embryogenesis] [masters thesis]. Tjumen (Russia): Uralskaja gosudarstvennaja akademija Ministerstva zdravoohranenija; 2004. 24 p. (Russian).

9. Carlsson GL. Heller RS, Serup P, Hyttel P. Immunohistochemistry of pancreatic development in cattle and pig. *Anat. Histol. Embryol*. 2010;39(2):107-119. doi: 10.1111/j.1439-0264.2009.00985.x.

10. Heller RS, Stoffers DA, Liu A, Schedl A, Crenshaw EB, Madsen OD, Serup P. The role of Brn4/Pou3f4 and Pax6 in forming the pancreatic glucagon cell identity. *Dev. Biol.* 2004;268(1):123-134. doi: 10.1016/j.ydbio.2003.12.008.

11. Merkwitz C, Pessa-Morikawa T, Lochhead P, Reinhard G, Sakurai M, Iivanainen A, Ricken AM. The CD34 surface antigen is restricted to glucagon-expressing cells in the early developing bovine pancreas. *Histochem. Cell Biol*. 2011;135(1):59-71. doi: 10.1007/s00418-010-0775-x.

12. Oliver-Krasinski, JM, Staffers DA. On the origin of the β cell. *Genes & Dev*. 2008;22(15):1998-2021. Available from: http://www.genesdev.org/cgi/doi/10.1101/gad.1670808. (accessed 31.10.2017).

13. Denisov SD, Pivchenko TP. Dinamika strukturnyh izmenenij podzheludochnoj zhelezy v jembriogeneze beloj krysy [The dynamic of structural changes of the pancreas in embryogenesis of white rats]. In: Lobko PI, Pivchenko TP, editors. *Sovremennye aspekty fundamentalnoj i prikladnoj morfologii*: sbornik trudov nauchno-prakticheskoj konferencii. Minsk: BGMU; 2011. p. 102-106. (Russian).

14. Ku HT. Minireview: pancreatic progenitor cells – recent studies. *Endocrinology*. 2008;149(9):4312-4316. doi: 10.1210/en.2008-0546.

15. Bobrik II, Davidenko LM. Differencirovka pankreaticheskih jendokrinocitov u cheloveka v jembriogeneze [Have a person of pancreatic endocrinocytes have a person in human embryogenesis]. *Arhiv anatomii, gistologii i jembriologii*. 1991;100(2):42-48. (Russian).

16. Meier JJ, Kцhler CU, Alkhatib B, Sergi C, Junker T, Klein HH, Schmidt WE, Fritsch H. Beta-cell development and turnover during prenatal life in humans. *Eur. J. Endocrinol*. 2010;162(3):559-568. doi: 10.1530/EJE-09-1053.

17. Jeon J, Correa-Medina M, Ricordi C, Edlund H, Diez JA. Endocrine cell clustering during human pancreas development. *J. Histochem Cytochem*. 2009;57(3):811-824. doi: 10.1369/jhc.2009.953307.

18. Riedel MJ, Asadi A, Wang R, Ao Z, Warnock GL, Kieffer TJ. Immunohistochemical characterisation of cells co-producing insulin and glucagon in the developing human pancreas. *Diabetologia*. 2012;55(2):372-381. doi: 10.1007/s00125-011-2344-9.

19. Kaligin MS, Gumerova AA, Titova MA, Andreeva DI, Sharipova JeI, Kijasov AP. S-kit – marker stvolovyh kletok jendokrinocitov podzheludochnoj zhelezy cheloveka [C-kit is marker of human pancreatic endocrinocyte stem cells]. *Morfologija*. 2011;140(4):32-37. (Russian).

20. Herrera PL. Adult insulin - and glucagon- and glucagon-producing cells differentiate from two independent cell lineages. *Development*. 2000;127(1):2317-2322.

21. Bouwens L, Pipeleers DG. Extra-insular beta cells associated with ductules are frequent in adult human pancreas. *Diabetologia*. 1998;41(6):629-633. doi: 10.1007/s001250050960.

22. Redecker P, Seipelt A, Jцrns A, Bargsten G, Grube D. The microanatomy of canine islets of Langerhans: implications for intral-islet regulation. *Anat. Embryol*. 1992;185(2):131-141.

23. Polak M, Bouchareb-Banaei L, Scharfmann R, Czernichow P. Early pattern of differentiation in the human Pancreas. *Diabetes*. 2000;49(2):225-232.

24. Reddy S, Elliott RB. Ontogenic development of peptide hormones in the mammalian fetal pancreas. *Experientia*. 1988;44(1):1-9.

25. Miller K, Kim A, Kilimnik G, Jo J, Moka U, Periwal V, Hara M. Islet formation during the neonatal development in mice. *PloS ONE*. 2009;4(11):e7739.

26. Herbach N, Bergmayr M, Gцke B, Wolf E, Wanke R. Postnatal Development of Numbers and Mean Sizes of Pancreatic Islets and Beta-Cells in Healthy Mice and GIPRdn Transgenic Diabetic Mice. *PLoS ONE*. 2011;6(7): e22814.

27. Jo J, Kilimnik G, Kim A, Guo C, Periwal V, Hara M. Formation of pancreatic islets involves coordinated expansion of small islets and fission of large interconnected islet-like structures. *Biophys. J.* 2011;101(3):565-574. doi: 10.1016/j.bpj.2011.06.042.

28. Bouwens L. Islet morphogenesis and stem cell markers. *Cell Biochem. Biophys*. 2004;40(3Suppl.):81-88.

29. Kilimnik G, Kim A, Steiner DF, Friedman TC, Hara M. Intraislet production of GLP-1 by activation of prohormone convertase 1/3 in pancreatic α-cells in mouse models of β-cell regeneration. *Islets*. 2010;2(3):149-155.

30. Gorczyca J, Litwin JA, Pitynski K, Miodonski AJ. Vascular system of human fetal pancreas demonstrated by corrosion casting and scanning electron microscopy. *Anat. Sci. Int*. 2010;85(4):235-240. doi: 10.1007/s12565-010-0084-4.

31. Olsson R, Carlsson PO. A low-oxygenated subpopulation of pancreatic islets constitutes a functional reserve of endocrine cells. *Diabetes*. 2011;60(8):2068-2075. doi: 10.2337/db09-0877.

32. Murakami T, Hitomi S, Ohtsuka A, Taguchi T, Fujita T. Pancreatic insulo-acinar portal systems in humans, rats, and some other mammals: scanning electron microscopy of vascular casts. *Microsc. Res. Tech.* 1997;37(5-6):478-488. doi: 10.1002/(SICI)1097-0029(19970601)37:5/6<478::AID-JEMT10>3.0.CO;2-N.

33. Rodriguez-Diaz R, Abdulreda MH, Formoso AL, Gans I, Ricordi C, Berggren PO, Caicedo A. Innervation patterns of autonomic axons in the human endocrine pancreas. *Cell Metab*. 2011;14(1):45-54. doi: 10.1016/j.cmet.2011.05.008.

34. Putti, R, Maglio, M, Odierna, G. An immunocytochemical study of intrapancreatic ganglia, nerve fibres and neuroglandular junctions in Brockmann bodies of the tompot blenny (Blennius gattorugine), a marine teleost. *J. Histochem.* 2000;32:607-616.

35. Barker CJ, Leibiger IB, Berggren PO. The pancreatic islet as a signaling hub. *Adv. Biol. Regul*. 2013;53(1):156-163. doi: 10.1016/j.jbior.2012.09.011.

36. Kelly C, McClenaghan NH, Flatt PR. Role of islet structure and cellular interactions in the control of insulin secretion. *Islets*. 2011;3(2):41-47.

37. Rodriguez-Diaz R, Speier S, Molano RD, Formoso A, Gans I, Abdulreda MH, Cabrera O, Molina J, Fachado A, Ricordi C, Leibiger I, Pileggi A, Berggren PO, Caicedo A. Noninvasive in vivo model demonstrating the effects of autonomic innervation on pancreatic islet function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. 2012;109(52):21456-21461. doi: 10.1073/pnas.1211659110.

38. Aughsteen AA, Kataoka K. Morphometric studies on the juxta-insular and tele-insular acinar cells of the pancreas in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Electron microsc (Tokyo)*. 1993;42(2):79-87.

39. Honin GA, Gichev JuM, Semchenko VV. Provizornost jendokrinnoj chasti podzheludochnoj zhelezy u krupnogo rogatogo skota v jembriogeneze [The provisionality of endocrine part of cattles pancreas in embryogenesis]. *Vestnik Omskogo GAU*. 2016;22(2):153-157. (Russian).

40. Baltazar ET, Kitamura N, Hondo E, Narreto EC, Yamada J. Galanin-like immunoreactive endocrine cells in bovine pancreas. *J. Anat*. 2000;196(Pt. 2):285-291.

41. Tsui H, Paltser G, Chan Y, Dorfman R, Dosch HM. 'Sensing' the link between type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2011;27(8):913-918. doi: 10.1002/dmrr.1279.

Поступила: 23.06.2017 *Принята в печать: 28.06.2017*