

КЛЮЧОВІ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ РЕГУЛЯТОРИ ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ ЕНДОКРИНОЦИТІВ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Т.В. Іваненко, А.В. Винокурова

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Ключові слова:

ендокриноцити, підшлункова залоза, молекулярні регулятори.

Клінічна та експериментальна патологія 2021. Т.20, №4 (78). С. 112-117.

DOI:10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.15

E-mail:
ivanenkotv@i.ua

Мета роботи – проаналізувати літературні дані стосовно групи найбільш важливих та активних генів, що беруть участь у формуванні ендокринного апарату підшлункової залози.

Висновки. Фактори та маркери транскрипції, що визначають типи клітин, активно діють у підшлунковій залозі під час ембріогенезу. Серед ключових генів, пов'язаних із диференціюванням, є головний регулятор ендокринної підшлункової залози нейрогенін-3 (Ngn3), специфічні для альфа-клітини гени – Pax 6, Arx, Maf-B, Nkx-2.2, Nkx-6.2; бета-клітинні специфічні транскрипційні фактори – Pax 4, Maf-A, Maf-B, Nkx-6.1, Nkx-2.2, PDX-1; дельта-клітини – Pax-6, Pax-4; маркер прогеніторних клітин – C-kit. Регуляторні білки, що кодуються цими генами, контролюють механізми диференціювання ендокриноцитів, які активні не тільки під час ембріогенезу, але й продовжують індукувати утворення ендокринних клітин протягом дорослого життя, у тому числі під впливом екзогенних та ендогенних факторів, коли з протокових клітин утворюються нові островці.

Кожен із перерахованих вище генів функціонально важливий на різних етапах детермінації та диференціювання клітин підшлункової залози, і мутація хоча б в одному з цих генів може спричинити серйозні порушення розвитку та функціонування органу. Враховані гени мають важливе значення не тільки в період ембріонального розвитку підшлункової залози, але й необхідні для нормального функціонування бета-клітин протягом усього життя, оскільки різні патологічні стани пов'язані з мутаціями цих генів. Такі процеси, як гіпоксія, гіпертонія, цукровий діабет, можуть впливати на рівень експресії генів під час диференціації клітин-попередників, у такий спосіб визначаючи щільність популяції ендокриноцитів у підшлунковій залозі згодом шляхом детермінації клітин-попередників, які підтримують базальний гомеостаз.

Ключевые слова:

ендокриноциты, поджелудочная железа, молекулярные регуляторы.

Клиническая и экспериментальная патология 2021. Т.20, №4 (78). С. 112 - 117.

КЛЮЧЕВЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ РЕГУЛЯТОРЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАНИЯ ЭНДОКРИНОЦИТОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Иваненко Т.В., Винокурова А.В.

Цель работы – анализ литературных данных относительно группы наиболее важных и активных генов, участвующих в эндокринном развитии поджелудочной железы.

Выводы. Факторы и маркеры транскрипции, определяющие типы клеток, активно действуют в поджелудочной железе во время эмбриогенеза. Среди ключевых генов, связанных с дифференцировкой, выделяют эндокринный мастер-регулятор поджелудочной железы Нейрогенин-3 (Ngn3), гены, специфичные для альфа-клеток - Pax 6, Arx, Maf-B, Nkx-2.2, Nkx-6.2; специфичные для бета-клеток факторы транскрипции - Pax 4, Maf-A, Maf-B, Nkx-6.1, Nkx-2.2, PDX-1; дельта-клетки - Pax-6, Pax-4; маркер клеток-предшественников C-kit. Регуляторные белки, кодируемые этими генами, контролируют механизмы дифференцировки эндокриноцитов, которые активны не только в эмбриогенезе, но и продолжают индуцировать образование эндокринных клеток во взрослой жизни, в том числе под влиянием экзогенных и эндогенных факторов, когда из протоковых клеток образуются новые островки.

Каждый из вышеперечисленных генов функционально важен на разных этапах детерминации и дифференцировки клеток поджелудочной железы, и мутация хотя бы в одном из этих генов может вызвать тяжелые нарушения в развитии и функционировании органа. Принятые во внимание гены играют важную роль не только в период эмбрионального развития поджелудочной железы, но и необходимы для нормального функционирования бета-клеток на протяжении всей жизни, поскольку с мутациями в этих генах связаны различные патологические состояния. Такие процессы, как гипоксия, гипертензия, сахарный диабет могут влиять на

уровень экспрессии генов во время дифференцировки клеток-предшественников, таким образом, определяя плотность популяции эндокриноцитов в поджелудочной железе с течением времени посредством детерминации клеток-предшественников, поддерживающих базальный гомеостаз.

KEY MOLECULAR GENETIC REGULATORS OF PANCREATIC ENDOCRINOCTE DIFFERENTIATION

T.V. Ivanenko, A.V. Vynokurova

The aim of this study - to review the literature data regarding the group of the most popular and active genes involved in the endocrine pancreas development.

Conclusions. The transcription factors and markers, determining cells types, actively operate in the pancreas during embryogenesis. Among key differentiation-related genes are endocrine pancreas master regulator Neurogenin-3 (Ngn3), alpha cell-specific genes - Pax 6, Arx, Maf-B, Nkx-2.2, Nkx-6.2; beta cell specific transcription factors - Pax 4, Maf-A, Maf-B, Nkx-6.1, Nkx-2.2, PDX-1; delta cells - Pax-6, Pax-4; progenitor cell marker C-kit. Regulatory proteins encoded by these genes control mechanisms of endocrinocyte differentiation, which are active not only during embryogenesis, but also continue to induce endocrine cell formation during adult life, including those influenced by exogenous and endogenous factors, when new islets are generated from ductal cells. Each of the above-mentioned genes is functionally important at different stages of determination and differentiation of pancreatic cells, and mutation at least in one of these genes could cause severe disorders in the development and functioning of the organ. Genes, taken into consideration, play an important role not only in the period of pancreas embryonic development, but also essential for the normal functioning of beta cells throughout life, since various pathological conditions are associated with mutations in these genes. Processes such as hypoxia, hypertension, diabetes mellitus could influence the level of gene expression during progenitor cell differentiation, thus determining the endocrinocyte population density in the pancreas over time through the commitment of progenitor cells that maintain basal homeostasis.

Key words:

endocrinocytes, pancreas, molecular regulators.

Clinical and experimental pathology 2021. Vol.20, № 4 (78). P. 112 - 117.

Вступ

Сучасна медична наука є неможливою без молекулярних досліджень. Безліч поставлених завдань як практичної медицини, так і науково-дослідного напрямку, вирішується за допомогою молекулярної діагностики. Підтвердженням цього є аналіз літератури бази даних PubMed, де лише за період з 2020 по 2021 рік зареєстровано понад 40000 наукових публікацій за цим напрямком. Ще одним важливим показником актуальності цієї тематики є гранти. Зокрема, за даними Національного наукового фонду (США), лідерами успішних проєктів і надалі самих грантів біологічного та медичного спрямування є теми молекулярної біології та медицини. В основі всіх цих досліджень дотримані принципи вивчення регуляції, організації, координації клітин залежно від процесів та факторів, які підтримують, реплікують, транскрибують та змінюють геномну інформацію, впливаючи на активність і функціональний стан молекулярної або клітинної ланки.

Усім відомо, що цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, ожиріння є проблемою не тільки нашої країни, а й у всього світу. Ці захворювання виникають внаслідок яскраво вираженої коморбідності з формуванням у подальшому метаболічного синдрому, при якому так званім органом-мішенню є підшлункова залоза. Раніше доведено, що багато факторів та впливів можуть змінювати популяцію ендокриноцитів підшлункової

залози та їх секреторну активність залежно від різних умов та патологій, формуючи свій власний патофізіологічний механізм [1-3]. Більш пізні дані засвідчують про те, що багато типів клітин, виявлених у підшлунковій залозі, проявляють певну пластичність при впливі специфічних тригерів, здатність адаптуватися до змін потреби в інсуліні. Наприклад, було показано, що резистентність до інсуліну, спричинена глюкокортикоїдами, спричиняє значне збільшення маси бета-клітин [4].

На сьогодні досить актуальним є вивчення активності генів-регуляторів, або так званих «молекулярних мішеней», що беруть участь у визначенні та регуляції чисельності типів ендокриноцитів підшлункової залози за різних екзогенних факторів та ендогенно сформованої патології (гіпоксія, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія).

Мета роботи

Проаналізувати літературні дані стосовно групи найбільш важливих та активних генів, що беруть участь у формуванні ендокринного апарату підшлункової залози.

Основна частина

У процесі ембріогенезу підшлункової залози беруть активну участь транскрипційні фактори та маркери, що визначають типи її клітин. До ключових генів диференціювання зараховують

(рис. 1): попередник формування ендокринного потенціалу підшлункової залози – Neurogenin-3 (Ngn3); альфа-клітин – Pax 6, Arx, Maf-B, Nkx-2.2, Nkx-6.2; бета-клітин – Pax 4, Maf-A, Maf-B, Nkx-6.1, Nkx-2.2, PDX-1; дельта-клітин – Pax-6, Pax-4; маркер прогеніторних клітин – C-kit [5]. Механізми диференціювання ендокриноцитів під впливом регуляторних білків, що кодуються цими генами,

активні не тільки в період ембріогенезу, але і продовжують регулювати їх утворення в дорослому віці, у тому числі, й під впливом екзогенних чинників (рис. 1), коли з протокових клітин утворюються нові форми панкреатичних острівців [6]. Тому вважаємо за необхідне розглянути активність кожного представника молекулярних маркерів окремо, а також їх участь в ендокринному диференціюванні.

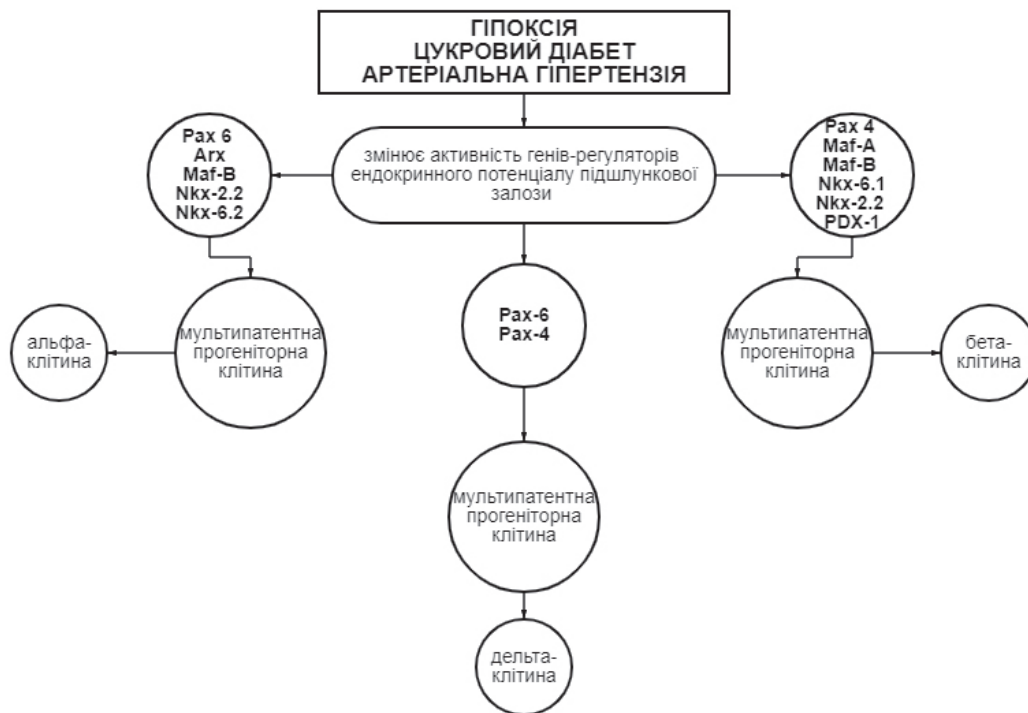


Рис.1. Вплив екзогенної та ендогенно сформованої експериментальної патології на активність геніврегуляторів ендокринного потенціалу підшлункової залози.

Експресія Neurogenin3 (Ngn3), вперше виявлена в клітинах підшлункової залози, що розвивається. Ngn3 експресується в епітеліальних клітинах панкреатичних попередників ще до початку ендокринного диференціювання. По завершенні диференціювання ендокринні клітини припиняють його експресію [7]. Ngn3 відповідає за вибір шляху диференціювання панкреатичних клітин. Так, встановлено, що введення мишам плазмиди, що несе гени Ngn3, призводить до диференціювання панкреатичних клітин у ендокринні клітини. Введення за допомогою аденовірусу гена Ngn3 у клітини протокового епітелію підшлункової залози людини індукує ендокринне диференціювання. Водночас, відсутність експресії Ngn3 у мишей призводить до повної втрати всіх типів панкреатичних клітин [7].

Ген PDX-1 кодує ключовий транскрипційний фактор, необхідний для розвитку екзокринної та ендокринної частин підшлункової залози в ранньому періоді її розвитку [8]. Білок, що кодується цим геном, є активатором транскрипції кількох генів, включаючи інсулін, соматостатин, глюкокіназу, острівцевий поліпептид амілоїд і транспортер глюкози. Кодований ядерний білок бере участь у ранньому розвитку підшлункової залози та відіграє

основну роль у глюкозозалежній регуляції експресії гена інсуліну. Дефекти в цьому гені спричиняють порушення фізіологічного функціонування підшлункової залози, що може призвести до раннього інсулінозалежного цукрового діабету [5]. У процесі диференціювання в бета-клітинах підшлункової залози посилюється експресія гена PDX-1, а в екзокринних клітинах та клітинах протока поступово знижується. У диференційованому стані лише у бета-клітинах зберігається активність гена PDX-1 [9].

Ген Nkx-2.2 є мішенню для PDX-1. Nkx-2.2 починає експресуватися в епітеліальних клітинах-попередниках одразу після активації гена PDX-1. У процесі диференціювання панкреатичних клітин експресія гена Nkx-2.2 зберігається тільки в альфа- і бета-ендокриноцитах та PP-клітинах. Оскільки ні альфа-, ні PP-клітини не експресують PDX-1, можна припустити, що не тільки PDX-1 бере участь у регуляції гена Nkx-2.2 у цих клітинах. Делеція гена Nkx-2.2 не призводить до очевидних дефектів у розвитку підшлункової залози. Встановлено, що в Nkx2.2-негативних мишей ендокринні клітини диференціюються в таких же кількостях, що і у мишей інтактного типу. Однак, за відсутності гена Nkx-2.2 у бета-клітинах не відбувається активація

гена інсуліну та відсутня експресія гена Nkx-6.1. Отже, ген Nkx-2.2 відіграє важливу роль у процесах диференціювання та підтримки «дорослих» бета-клітин [10].

Ген Nkx-6.1 експресується у бета-клітинах дорослої підшлункової залози та є іншою потенційною мішенню гена Nkx-2.2 у цих клітинах. Делеція гена Nkx-2.2 не призводить до очевидних дефектів у розвитку підшлункової залози. Встановлено, що в Nkx-2.2-негативних мишей для PDX-1. Аналіз промотора гена Nkx-6.1 дав змогу визначити, що цей ген активується білками Nkx-2.2 та PDX-1 [11]. Експресія Nkx-6.1 починається відразу після активації гена PDX-1 [12]. Показано, що мутанти за геном Nkx-6.1 не мають очевидних дефектів у розвитку панкреатичних клітин-попередників. Цей факт засвідчує про те, що робота гена Nkx-6.1, подібно до Nkx-2.2, не є критично необхідною на ранньому періоді ембріонального розвитку підшлункової залози. Однак Nkx-6.1 відіграє важливу роль на пізніх етапах розвитку в процесі диференціювання бета-клітин: у Nkx-6.1-негативних мишей спостерігається повна відсутність зрілих бета-клітин [13]. Показано, що Nkx-6.1 більш важливий для стабілізації фенотипу бета-клітин, ніж для індукції ендокринної програми [12].

Інший, менш вивчений член сімейства NK, Nkx-6.2, також експресується в підшлунковій залозі, що розвивається. Nkx-6.2 необхідний для диференціювання глюкагон-продукуючих клітин, що не експресують Nkx-6.1. Очевидно, що експресія Nkx-6.2 та Nkx-6.1 відіграє вагомий роль у визначенні шляху диференціювання в альфа- або бета-клітини [9].

Участь генів Pax-4 і Pax-6 у розвитку ендокринних клітин підшлункової залози доведена з використанням нокауту цих генів. Миші, у яких відсутній ген Pax4, гинуть протягом перших днів після народження. У них відсутні бета- та дельта-клітини; альфа-клітини наявні. Головною функцією гена Pax-4, ймовірно, є контроль розвитку бета- та дельта-клітин підшлункової залози після активації гена Ngn 3. Миші з мутацією за геном Pax-6 мають реципрокний фенотип порівняно з мутантами за геном Pax-4, у їх підшлунковій залозі дуже мало альфа-клітин, проте виявляються інсулін- та соматостатин-продукуючі клітини [14]. Надмірна секреція Pax-4 в альфа-клітинах призводить до потенціалу для трансдиференціювання цих клітин у бік бета-клітин [15].

Усі ендокринні клітини експресують Pax-6. Подвійний нокаут генів Pax4 та Pax6 призводить до порушення розвитку всіх типів ендокринних клітин. Показано, що бета-клітини можуть розвиватися без експресії гена Pax6, але вони при цьому не здатні експресувати інсулін [16].

MAf-A є транскрипційним фактором, що відіграє найважливішу роль на кінцевій стадії диференціювання бета-клітин і функціонує як безпосередній активатор гена інсуліну. Він необхідний на пізній стадії диференціювання Клінічна та експериментальна патологія. 2021. Т.20, № 4 (78)

інсулін-продукуючих клітин. MAf-A експресується строго в бета-клітинах підшлункової залози. У MAf-A-негативних мишей швидко розвивається цукровий діабет. Варто відзначити, що MAf-A не єдиний член MAF сімейства, що експресується в панкреатичних клітинах – MAf-B також експресується ендокринними клітинами. Аналіз на мишачій моделі виявив вирішальну роль MAf-A та MAf-B у бета-клітинах острівців, причому MAf-B необхідний під час розвитку, а MAf-A – у дорослих. Ці два тісно пов'язані фактори транскрипції регулюють багато генів, необхідних для чутливості до глюкози та секреції інсуліну спільним та послідовним чином. Примітно, що перехід від експресії MAf-B до експресії MAf-A також є життєво важливим для функціонального дозрівання бета-клітин, що продукуються диференціюванням стовбурових ембріональних клітин людини [17].

Кожен із перелічених вище генів виконує найважливішу функцію на різних етапах детермінації та диференціювання клітин підшлункової залози, і мутація хоча б в одному з них призводить до сильних порушень у розвитку та функціонуванні органу. Вищевказані гени відіграють ключову роль не тільки в період ембріонального розвитку підшлункової залози, але також необхідні для нормального функціонування бета-клітин протягом усього періоду життя організму, а мутації в цих генах призводять до розвитку патологічних станів. Такі процеси як гіпоксія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет можуть впливати на рівень експресії генів диференціювання прогеніторних клітин, що згодом визначить щільність популяції ендокриноцитів у підшлунковій залозі за рахунок клітин-попередників, які підтримують базальний гомеостаз [18-20].

Подальше вивчення сигнальних механізмів і генів, що відповідають за розвиток клітин підшлункової залози, дасть можливість досягти позитивних результатів у спрямованій диференціації стовбурових клітин в ефektorні клітини підшлункової залози.

Список літератури

1. Abramova TV, Ivanenko TV, Melnikova OV. Features of Bcl2 and p53 protein synthesis in pancreatic islets of normotensive and hypertensive rats with streptozotocin-induced diabetes. Патологія. 2019;16(3):350-4. doi: 10.14739/2310-1237.2019.3.188846
2. Gancheva OV, Kolesnik YuM, Abramova TV, Samoylenko NYu, Abramov AV. Metabolic disturbances in hyper-tensive SHR rats. Клінічна фармація. 2013;17(4):56-8.
3. Іваненко ТВ, Колесник ЮМ, Абрамова ТВ. Аналіз ендокринного статусу та рівня експресії білків апоптозу і проліферації в панкреатичних острівцях шурів з експериментальним цукровим діабетом після закінчення переривчастих гіпоксичних тренувань. Патологія, реабілітація, адаптація. 2017;15(2):87-93.
4. Courty E, Besseiche A, Do TTH, Liboz A, Aguid FM, Quilichini E, et al. Adaptive β -cell neogenesis in the adult mouse in response to glucocorticoid-induced insulin resistance. Diabetes. 2019;68(1):95–108. doi: 10.2337/db17-1314
5. Jennings RE, Berry AA, Strutt JP, Gerrard DT, Hanley NA. Human pancreas development. Development. 2015;142(18):3126-37.

doi: 10.1242/dev.120063

6. Rukstalis JM, Habener JF. Neurogenin3: a master regulator of pancreatic islet differentiation and regeneration. *Islets*. 2009;1(3):177-84. doi: 10.4161/isl.1.3.9877
7. Koblas T, Leontovyc I, Loukotová S, Saudek F. Reprogramming of human pancreatic organoid cells into insulin-producing β -like cells by small molecules and in vitro transcribed modified mRNA encoding Neurogenin 3 transcription factor. *Folia Biol*. 2019;65(3):109-23.
8. Miss GMA, Tarantino RM, da Fonseca ACP, de Souza RB, Soares CAPD, Cabello PH, et al. PDX1-MODY: A rare missense mutation as a cause of monogenic diabetes. *Eur J Med Genet*. 2021;64(5):104194. doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104194
9. Wang X, Sterr M, Ansarullah, Burtscher I, Böttcher A, Beckenbauer J, et al. Point mutations in the PDX1 transactivation domain impair human β -cell development and function. *Mol Metab*. 2019;24:80-97. doi: 10.1016/j.molmet.2019.03.006
10. Tanaka A, Watanabe A, Nakano Y, Matsumoto M, Okazaki Y, Miyajima A. Reversible expansion of pancreatic islet progenitors derived from human induced pluripotent stem cells. *Genes Cells*. 2020;25(5):302-11. doi: 10.1111/gtc.12759
11. Aigha II, Abdelalim EM. NKX6.1 transcription factor: a crucial regulator of pancreatic β cell development, identity, and proliferation. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2020[cited 2022 Jan 19];11(1):459. Available from: <https://stemcellres.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13287-020-01977-0.pdf> doi: 10.1186/s13287-020-01977-0
12. Rezanian A, Bruin JE, Xu J, Narayan K, Fox JK, O'Neil JJ, et al. Enrichment of human embryonic stem cell-derived NKX6.1-expressing pancreatic progenitor cells accelerates the maturation of insulin-secreting cells in vivo. *Stem Cells*. 2013;31(11):2432-42. doi: 10.1002/stem.1489
13. Fujita Y, Kozawa J, Fukui K, Iwahashi H, Eguchi H, Shimomura I. Increased NKX6.1 expression and decreased ARX expression in alpha cells accompany reduced beta-cell volume in human subjects. *Sci Rep* [Internet]. 2021[cited 2022 Jan 21];11(1):17796. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8423790/pdf/41598_2021_Article_97235.pdf doi: 10.1038/s41598-021-97235-1
14. Sujitjoo J, Kooptiwut S, Chongjaroen N, Semprasert N, Hanchang W, Chanprasert K, et al. PAX4 R192H and P321H polymorphisms in type 2 diabetes and their functional defects. *Hum Genet*. 2016;61(11):943-9. doi: 10.1038/jhg.2016.80
15. Druelle N, Vieira A, Shabro A, Courtney M, Mondin M, Rekima S, et al. Ectopic expression of Pax4 in pancreatic δ cells results in β -like cell neogenesis. *J Cell Biol*. 2017;216(12):4299-4311. doi: 10.1083/jcb.201704044
16. Gosmain Y, Marthinet E, Cheyssac C, Guérardel A, Mamin A, Katz LS, et al. Pax6 controls the expression of critical genes involved in pancreatic alpha-cell differentiation and function. *J Biol Chem*. 2010;285(43):33381-93. doi: 10.1074/jbc.M110.147215
17. Iacovazzo D, Flanagan SE, Walker E, Quezado R, de Sousa Barros FA, Caswell R, et al. MAFA missense mutation causes familial insulinomatosis and diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(5):1027-32. doi: 10.1073/pnas.1712262115
18. Dominguez-Bendala J, Qadir MMF, Pastori RL. Pancreatic progenitors: there and back again. *Trends Endocrinol. Metab*. 2019;30(1):4-11. doi: 10.1016/j.tem.2018.10.002
19. Mameishvili E, Serafidis I, Iwaszkiewicz S, Lesche M, Reinhardt S, Bolicke N, et al. Aldh1b1 expression defines progenitor cells in the adult pancreas and is required for Kras-induced pancreatic cancer. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2019;116(41):20679-88. doi: 10.1073/pnas.1901075116
20. Wang D, Wang J, Bai L, Pan H, Feng H, Clevers H, et al. Long-

term expansion of pancreatic islet organoids from resident Procr+ progenitors. *Cell*. 2020;180(6):1198-1211. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.048

References

1. Abramova TV, Ivanenko TV, Melnikova OV. Features of Bcl2 and p53 protein synthesis in pancreatic islets of normotensive and hypertensive rats with streptozotocin-induced diabetes. *Pathologia*. 2019;16(3):350-4. doi: 10.14739/2310-1237.2019.3.188846
2. Gancheva OV, Kolesnik YuM, Abramova TV, Samoylenko NYu, Abramov AV. Metabolic disturbances in hyper-tensive SHR rats. *Clinical pharmacy*. 2013;17(4):56-8.
3. Ivanenko TV, Kolesnyk YuM, Abramova TV. Analiz endokrynnoho statusu ta rivnia ekspresii bilkiv apoptozu i proliferatsii v pankreatychnykh ostrivtsiakh schuriv z eksperymental'nym tsukrovym diabetom pislia zakinchenia pereryvchastykh hipoksychnykh trenuvan' [Analysis of endocrine status and expression levels of apoptosis proteins and proliferation in pancreatic islets of rats with experimental diabetes mellitus after intermittent hypoxic training]. *Pathology, Rehabilitation, Adaptation*. 2017;15(2):87-93. (in Ukrainian)
4. Courty E, Besseiche A, Do TTH, Liboz A, Aguid FM, Quilichini E, et al. Adaptive β -cell neogenesis in the adult mouse in response to glucocorticoid-induced insulin resistance. *Diabetes*. 2019;68(1):95-108. doi: 10.2337/db17-1314
5. Jennings RE, Berry AA, Strutt JP, Gerrard DT, Hanley NA. Human pancreas development. *Development*. 2015;142(18):3126-37. doi: 10.1242/dev.120063
6. Rukstalis JM, Habener JF. Neurogenin3: a master regulator of pancreatic islet differentiation and regeneration. *Islets*. 2009;1(3):177-84. doi: 10.4161/isl.1.3.9877
7. Koblas T, Leontovyc I, Loukotová S, Saudek F. Reprogramming of human pancreatic organoid cells into insulin-producing β -like cells by small molecules and in vitro transcribed modified mRNA encoding Neurogenin 3 transcription factor. *Folia Biol*. 2019;65(3):109-23.
8. Miss GMA, Tarantino RM, da Fonseca ACP, de Souza RB, Soares CAPD, Cabello PH, et al. PDX1-MODY: A rare missense mutation as a cause of monogenic diabetes. *Eur J Med Genet*. 2021;64(5):104194. doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104194
9. Wang X, Sterr M, Ansarullah, Burtscher I, Böttcher A, Beckenbauer J, et al. Point mutations in the PDX1 transactivation domain impair human β -cell development and function. *Mol Metab*. 2019;24:80-97. doi: 10.1016/j.molmet.2019.03.006
10. Tanaka A, Watanabe A, Nakano Y, Matsumoto M, Okazaki Y, Miyajima A. Reversible expansion of pancreatic islet progenitors derived from human induced pluripotent stem cells. *Genes Cells*. 2020;25(5):302-11. doi: 10.1111/gtc.12759
11. Aigha II, Abdelalim EM. NKX6.1 transcription factor: a crucial regulator of pancreatic β cell development, identity, and proliferation. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2020[cited 2022 Jan 19];11(1):459. Available from: <https://stemcellres.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13287-020-01977-0.pdf> doi: 10.1186/s13287-020-01977-0
12. Rezanian A, Bruin JE, Xu J, Narayan K, Fox JK, O'Neil JJ, et al. Enrichment of human embryonic stem cell-derived NKX6.1-expressing pancreatic progenitor cells accelerates the maturation of insulin-secreting cells in vivo. *Stem Cells*. 2013;31(11):2432-42. doi: 10.1002/stem.1489
13. Fujita Y, Kozawa J, Fukui K, Iwahashi H, Eguchi H, Shimomura I. Increased NKX6.1 expression and decreased ARX expression in alpha cells accompany reduced beta-cell volume in human subjects. *Sci Rep* [Internet]. 2021[cited 2022 Jan 21];11(1):17796. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8423790/pdf/41598_2021_Article_97235.pdf doi: 10.1038/s41598-021-97235-1

Клінічна та експериментальна патологія. 2021. Т.20, № 4 (78)

14. Sujitjoo J, Kooptiwut S, Chongjaroen N, Semprasert N, Hanchang W, Chanprasert K, et al. PAX4 R192H and P321H polymorphisms in type 2 diabetes and their functional defects. *Hum Genet.* 2016;61(11):943-9. doi: 10.1038/jhg.2016.80
15. Druelle N, Vieira A, Shabro A, Courtney M, Mondin M, Rekima S, et al. Ectopic expression of Pax4 in pancreatic δ cells results in β -like cell neogenesis. *J Cell Biol.* 2017;216(12):4299–4311. doi: 10.1083/jcb.201704044
16. Gosmain Y, Marthinet E, Cheyssac C, Guérardel A, Mamin A, Katz LS, et al. Pax6 controls the expression of critical genes involved in pancreatic alpha-cell differentiation and function. *J Biol Chem.* 2010;285(43):33381-93. doi: 10.1074/jbc.M110.147215
17. Iacovazzo D, Flanagan SE, Walker E, Quezado R, de Sousa Barros FA, Caswell R, et al. MAFA missense mutation causes familial insulinomatosis and diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(5):1027-32. doi: 10.1073/pnas.1712262115
18. Dominguez-Bendala J, Qadir MMF, Pastori RL. Pancreatic progenitors: there and back again. *Trends Endocrinol. Metab.* 2019;30(1):4–11. doi: 10.1016/j.tem.2018.10.002
19. Mameishvili E, Serafimidis I, Iwaszkiewicz S, Lesche M, Reinhardt S, Bolicke N, et al. Aldh1b1 expression defines progenitor cells in the adult pancreas and is required for Kras-induced pancreatic cancer. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2019;116(41):20679-88. doi: 10.1073/pnas.1901075116
20. Wang D, Wang J, Bai L, Pan H, Feng H, Clevers H, et al. Long-term expansion of pancreatic islet organoids from resident Procr+ progenitors. *Cell. Cell.* 2020;180(6):1198–1211. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.048

Відомості про авторів:

Іваненко Т.В. – к.мед. н., доцент кафедри патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету, м. Запоріжжя, Україна.

Винокурова А.В. – фахівець навчально-наукового медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету, м. Запоріжжя, Україна.

Сведения об авторах:

Иваненко Т.В. – к.мед.н., доцент кафедры патологической физиологии Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина.

Винокурова А.В. – специалист учебно-научного медико-лабораторного центра Запорожского государственного медицинского университета, г. Запорожье, Украина.

Information about the authors:

Ivanenko T.V. – PhD, associate professor of the Pathophysiology department, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

Vynokurova A.V. – specialist of Educational-Scientific Medical - Laboratory Center of Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 05.10.2021 р.

Рецензент – проф. Ткачук С.С.

© Т.В. Іваненко, А.В. Винокурова, 2021

