## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

 ім. М. ГОРЬКОГО

На правах рукопису

УДК 616.379-008.64-028.77+616.37-018-089.843]-092

**СЕЛЕЗНЬОВА Олена Вікторівна**

**ВПЛИВ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ КУЛЬТУР КЛІТИН ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ І СТОВБУРОВИХ КЛІТИН НА ПАТОГЕНЕЗ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ**

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата біологічних наук

14.03.04 – патологічна фізіологія

Науковий керівник:

доктор медичних наук,
старший науковий співробітник Зінкович Ігор Іванович

ДОНЕЦЬК – 2007

**ЗМІСТ**

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 4

ВСТУП 5

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ І ВИКОРИСТАННЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГІЧНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ (огляд літератури) 11

1.1. Медико-соціальна значущість цукрового діабету 11

1.2. Сучасні уявлення про патогенез інсулінозалежного цукрового діабету 16

1.3. Способи моделювання цукрового діабету на тваринах 23

1.4. Сучасні уявлення про регенераторну здатність ендокринної частини підшлункової залози 26

1.5. Сучасні методи лікування, спрямовані на прискорення регенерації бета-клітин при цукровому діабеті 33

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 40

РОЗДІЛ 3. ВПЛИВ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ КЛІТИННИХ КУЛЬТУР НА ОСНОВНІ ПОКАЗНИКИ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ 51

РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ КЛІТИННИХ КУЛЬТУР НА ВИРАЖЕНІСТЬ ДІАБЕТИЧНОЇ ДИСЛІПІДЕМІЇ 57

РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ КЛІТИННИХ КУЛЬТУР НА СТАН ОСТРІВКОВОГО АПАРАТА ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ 65

5.1. Результати морфометричного дослідження острівкового апарату підшлункової залози 65

5.2. Кореляційний аналіз зв’язку основних показників вуглеводного і жирового обміну з морфометричними показниками стану острівкового апарату підшлункової залози 85

РОЗДІЛ 6. ВПЛИВ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ КЛІТИННИХ КУЛЬТУР НА ВИРАЖЕНІСТЬ ДІАБЕТИЧНОЇ МІКРОАНГІОПАТІЇ 95

6.1. Результати морфометричного дослідження судин серця 95

6.2. Кореляційний аналіз зв’язку основних показників вуглеводного і жирового обміну з відносною товщиною стінки артеріальних судин 109

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 116

ВИСНОВКИ 139

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 142

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВООЗ – Всесвітня Організація Охорони Здоров’я

ГЛЮТ – глюкозний транспортер

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ЗХ – загальний холестерин

ІА – індекс атерогенності

ІЗЦД – інсулінозалежний цукровий діабет

ІНЦД – інсулінонезалежний цукровий діабет

ІСК – клітини, що синтезують інсулін

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

ЛФ – лужна фосфатаза

мРНК – матрична рибонуклеїнова кислота

ПШЗ – підшлункова залоза

ТГ – тригліцериди

ЦД – цукровий діабет

ЦК – цитокератин

FITC – флуоресцину ізотіоціанат

PCNA – ядерний антиген клітин, що проліферують

PE – фікоеритрин

ВСТУП

**Актуальність теми.** Поширеність цукрового діабету у світі зростає з кожним роком, причому багато ендокринологів указують на те, що захворюваність на цукровий діабет уже сьогодні носить характер пандемії. Кількість хворих на цукровий діабет подвоюється кожні 10-15 років (Ковальська І.О., 2000). Наприклад, у США щорічно реєструється 600000 нових випадків захворювання (Hussain M.A. et al., 2004). Вважається, що поширеність цукрового діабету становить близько 10%. В Україні кількість хворих на цукровий діабет становить близько 5 млн. осіб (Ефимов А. и др., 2004). Цукровий діабет призводить до зменшення тривалості життя, зниження її якості, високої інвалідизації.

Однією із важливих ланок патогенезу цукрового діабету є загибель бета-клітин. Останні дослідження in vitro показують, що бета-клітини мають досить високу регенераторну здатність (Dor Y. et al., 2004), але, з іншого боку, in vivo в умовах діабету ці клітини практично не відновлюються (Jonas J.-C. et al., 1999). У світовій літературі описано багато досліджень, спрямованих на пошук засобів, здатних активувати регенерацію бета-клітин (Pospisilik J.A et al., 2003; Rooman I. et al., 2002).

Одним із перспективних методів є трансплантація бета-клітин (Kin T. et al., 2005; Hussain M.A. et al., 2004). Живі бета-клітини забезпечують адекватну регуляцію рівня глюкози в крові відповідно до потреб організму, чого неможливо домогтися замісною терапією інсуліном. Перші результати клінічних випробувань трансплантації культур бета-клітин виявилися неоднозначними. З одного боку, її ефективність спочатку є високою, потім, у результаті природного імунологічного відторгнення, трансплантат гине, але тяжкість діабету трохи знижується, тобто трансплантація має й деякий період післядії. Деякі автори (Mickel R. et al, 2005) припускають, що трансплантація культур клітин може активувати регенерацію збережених острівців у підшлунковій залозі реципієнта.

Крім того, відомо, що стовбурові клітини організму мають здатність до специфічного хоумінгу в місця ушкодження тканин, наприклад, доведена міграція стовбурових клітин кісткового мозку в ділянки, які розташовані на межі із вогнищем інфаркту міокарда (Miranda D. et al., 2002). Деякі автори (Wang J. et al., 2004; Goto M. et al., 2004) припускають, що стовбурові клітини можуть брати участь у регенерації острівкових клітин. Проте, у сучасній літературі зустрічаються роботи, які піддають сумніву ефективність трансплантації стовбурових клітин при цукровому діабеті (Lechner A. et al., 2004).

Ми вирішили розширити знання про вплив трансплантації острівкових клітин на регенерацію бета-клітин у реципієнта й ступінь корекції метаболічних і морфологічних порушень в організмі щурів з алоксановим діабетом. Встановлення характеру патофізіологічних змін в організмі після трансплантації культур клітин підшлункової залози й стовбурових клітин допоможуть довести або спростувати доцільність даних методів лікування.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота є фрагментом теми «Дослідження імунонейроендокринних порушень при ендокринній недостатності підшлункової залози і її корекція трансплантацією фетальних тканин», № держреєстрації 0101U007988, шифр МК 02.1.07, що виконувалась кафедрою мікробіології, вірусології і епідеміології Донецького державного медичного університету ім.М.Горького. У рамках цієї НДР здобувачка виконала дослідження змін показників вуглеводного й жирового обміну при експериментальному цукровому діабеті після трансплантації культури клітин підшлункової залози.

**Мета дослідження:** удосконалити знання про вплив трансплантації культур клітин підшлункової залози й стовбурових гемопоетичних клітин на патогенез експериментального цукрового діабету на підставі вивчення особливостей вуглеводного, жирового обміну і морфологічних змін в ендокринній частині підшлункової залози, виразності діабетичної мікроангіопатії після трансплантації.

Для досягнення поставленої мети сформульовані наступні **завдання дослідження:**

1. Вивчити вплив трансплантації культур клітин підшлункової залози й стовбурових клітин на вуглеводний обмін в умовах експеримен­тального цукрового діабету.
2. Дослідити морфологічні зміни острівкового апарату підшлункової залози після трансплантації культур клітин підшлункової залози й стовбурових клітин в умовах експериментального цукрового діабету.
3. З'ясувати особливості жирового обміну в умовах експериментального цукрового діабету після трансплантації культур клітин підшлункової залози й стовбурових клітин.
4. Встановити морфологічні особливості стану дрібних артеріальних судин в щурів в умовах експериментального цукрового діабету після трансплантації культур клітин підшлункової залози й стовбурових клітин.

*Об'єкт дослідження:* патогенез експериментального алоксанового цукрового діабету, відтвореного на щурах.

*Предмет дослідження:* вплив трансплантації культур клітин підшлункової залози і стовбурових клітин на патогенез експериментального цукрового діабету.

**Методи дослідження.** Дослідження проведене комплексно із використанням біохімічних, гістологічних, імуногістохімічних, морфометичних методів, виконано статистичну обробку отриманих даних.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше встановлені закономірності впливу трансплантації культур клітин підшлункової залози і стовбурових гемопоетичних клітин на основні патогенетичні механізми розвитку експериментального цукрового діабету і його ускладнень.

Доведено, що внутрішньочеревна трансплантація культури алогенних гемопоетичних стовбурових клітин і культури ксеногенних клітин підшлункової залози призводять до поліпшення перебігу експериментального алоксанового цукрового діабету. Удосконалені знання щодо розвитку компенсаторних процесів у підшлунковій залозі при експериментальному алоксановому діабеті, встановлена можливість синтезу інсуліну деякими ацинарними і протоковими клітинами підшлункової залози. Уперше одержані відомості про характер і вираженість компенсаторних процесів у підшлунковій залозі, що виникають після виконання трансплантації культури алогенних гемопоетичних стовбурових клітин і культури ксеногенних клітин підшлункової залози. Встановлено, що трансплантація клітинних культур прискорює регенераторні процеси у острівковому апараті підшлункової залози, що відображається у збільшенні питомого об’єму острівкової тканини, збільшенні кількості інсулін-позитивних клітин на одиницю площі, прискорення проліферації острівкових клітин, збільшення кількості і розміру острівців за рахунок збільшення кількості клітин, збільшення частки інсулін-позитивних клітин у складі острівців. Уперше встановлено, що трансплантація культури клітин підшлункової залози призводить до прискорення ділення зрілих бета-клітин реципієнта, а трансплантація культури стовбурових клітин призводить до активації проліферації прогеніторних незрілих клітин із наступним їх дозріванням у бета-клітини. Показано, що така перебудова ендокринної частини підшлункової залози призводить до зменшення порушень вуглеводного і ліпідного обмінів і призупинення розвитку мікроангіопатії у судинах серця.

**Практичне значення отриманих результатів.** Отримані дані можуть бути використані для подальшої розробки трансплантологічних методів лікування цукрового діабету у людей. Нові ланки патогенезу цукрового діабету після трансплантації клітинних культур, встановлені під час здійсненого дослідження, зазначили нові можливості корекції інсулінової недостатності: стимулювання проліферації клітин, що синтезують інсулін, стимулювання проліферації прогеніторних клітин підшлункової залози і їх подальшої трансформації у бета-клітини. Швидкий позитивний ефект від трансплантації культури клітин підшлункової залози і віддалений, але більш виразний, ефект від трансплантації культури стовбурових клітин надає можливість вибору найбільш раціонального напрямку терапії хворих на цукровий діабет. Відмінність механізмів впливу цих методів на регенерацію острівкових клітин визначає можливість отримання більш виразного ефекту від комбінованого їх застосування.

Виявленні знання про вплив трансплантації клітин ксеногенної культури підшлункової залози і алогенної культури гемопоетичних стовбурових клітин на перебіг експериментального цукрового діабету можуть бути використані при подальших фундаментальних дослідженнях, доопрацюванні методів із метою їх використання в комплексній терапії захворювання у людей. Також ці дані можливо використовувати у процесі навчання студентів медичних вузів на кафедрах патологічної фізіології для більш глибокого розуміння впливу цих методів на патогенез цукрового діабету 1 типу.

Отримані результати впроваджені в навчальний процес кафедр патофізіології Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, Запорізького державного медичного університету, Буковинської державного медичного університету, Харківського медичного університету, Донецького національного медичного університету ім. М.Горького.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проведені наступні види робіт: патентний та інформаційний пошук, виконання експерименту, збір матеріалу для подальшого аналізу, морфометричне дослідження стану острівкового апарату підшлункової залози, якісний, кількісний і статистичний аналіз отриманих даних біохімічних, морфологічних і морфометричних методів дослідження, написання наукових статей, що відображають отримані дані, написання всіх розділів дисертаційної роботи, представлення результатів дослідження на наукових з’їздах і конференціях.

Сумісно із науковим керівником здійснено вибір теми дисертаційної роботи, постановка мети і завдань дослідження, планування експерименту, інтерпретація одержаних результатів і формулювання висновків.

У роботах, виконаних у співавторстві, реалізовані наукові ідеї здобувачки. Співавторами здійснювалося допомога у виконанні біохімічних, морфологічних і морфометричних методів дослідження, консультація щодо обробки результатів дослідження і їх інтерпретації. Дисертантом не були використані результати та ідеї співавторів публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації і її фрагменти повідомлені і обговорені на Науковій конференції «IV читання ім.В.В.Підвисоцького» (м.Одеса, 26-28 травня 2005 р.), II Міжнародній науково-практичній конференції «Гомеостаз: фізіологія, патологія, фармакологія і клініка» (м.Одеса, 8-9 вересня 2005 р.), XVII з’їзді Українського фізіологічного товариства (м.Чернівці, 18-20 травня 2006 р.), Науковій конференції «Актуальні питання патофізіології» (м. Симферополь-Ялта, 5-6 жовтня 2006 р.), IX Українському біохімічному з’їзді (м.Харків, 24-27 жовтня 2006 р.), VII з’їзді асоціації ендокринологів України (м.Київ, 15-18 травня 2007 р.), Науковій конференції «VI читання ім.В.В.Підвисоцького» (м.Одеса, 31 травня – 1 червня 2007 р.), II наукових читаннях присвячених А.Й.Войнару (м.Донецьк, 12 жовтня 2007 р.)

**Публікації.** Результати дисертаційної роботи опубліковані в 13 наукових працях, з них 6 – у фахових журналах, рекомендованих ВАК України, 1 – стаття у збірнику, 6 – у матеріалах конференцій.

ВИСНОВКИ

У дисертаційний роботі проведено теоретичне узагальнення та експериментальне вирішення наукової проблеми встановлення впливу трансплантації культур острівкових клітин підшлункової залози і гемопоетичних стовбурових клітин на перебіг експериментального цукрового діабету у щурів із визначенням змін у вуглеводному, ліпідному обміні, у морфологічному стані підшлункової залози і артеріальних судин.

1. Внутрішньочеревна трансплантація культури алогенних гемопоетичних стовбурових клітин, трансплантація живої культури ксеногенних клітин підшлункової залози і зруйнованої культури ксеногенних клітин підшлункової залози трансплантація щурам із експериментальним цукровим діабетом призводять до поліпшення всіх досліджених показників перебігу цукрового діабету. Найбільш ефективними методами на 70 добу експерименту були одноразова трансплантація культури гемопоетичних стовбурових клітин і дворазова трансплантація живої культури клітин підшлункової залози.
2. На 40 добу після дворазової трансплантації культури клітин підшлункової залози і трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин рівень інсуліну крові зростає в у 11 разів і 16 разів, відповідно, а рівень глікемії знижується відповідно в 1,6 рази і 1,7 рази, але він залишається в обох групах в 1,4 рази більше, ніж у інтактних тварин.
3. На 40 добу після дворазової трансплантації живої культури клітин підшлункової залози і трансплантації культури гемопоетичних стовбурових клітин у порівнянні із тваринами з експериментальним цукровим діабетом, яким трансплантацію не виконували, спостерігається збільшення питомого об’єму острівкової тканини в 3,2 рази і 5,0 разів, відповідно, а збільшення кількості клітин, що синтезують інсулін, на одиницю площі залози склало 4,1 рази і 6,2 рази відповідно.
4. В умовах експериментального цукрового діабету деякі ацинарні екзокринні клітини та клітини проток підшлункової залози набувають здатність до синтезу інсуліну. На 30 добу алоксанового діабету середня кількість кластерів клітин, що формуються із ацинарних екзокринних клітин, які набули здатність синтезувати інсулін, на 10 мм2 зрізу склала 2,96±0,59, а середня кількість клітин у кластері дорівнювала 4,42±0,51. У групі інтактних тварин такі кластери знайдені не були. Після трансплантації клітинних культур середня кількість таких кластерів на одиницю площі залози достовірно не відрізнялась від тварин без трансплантації.
5. Після дворазової трансплантації культури клітин підшлункової залози і трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин рівень тригліцеридів зменшився відповідно в 2,0 рази і 2,4 рази, загального холестерину – в 1,3 рази і 1,5 рази, холестерину ЛПНЩ – в 1,3 рази і 2,3 рази, індексу атерогенності – в 2,2 рази і 3,2 рази, а рівень холестерину ЛПВЩ збільшився в обох групах в 1,4 рази у порівнянні із тваринами з цукровим діабетом, яким трансплантацію не виконували. Трансплантація культури стовбурових клітин призводить до найбільш вираженої корекції дисліпідемії. Після виконання цього виду трансплантації рівні тригліцеридів, загального холестерину і холестерину ЛПВЩ достовірно не відрізнялись від рівня інтактних тварин.
6. Трансплантації усіх використаних видів клітинних культур гальмують розвиток діабетичної мікроангіопатії. На 70 добу експерименту у тварин з дворазовою трансплантацією культури клітин підшлункової залози і гемопоетичних стовбурових клітин відносна товщина стінки прекапілярних артеріол серця була в 1,3 рази і 1,4 рази менше, стінки артеріол – в 1,2 рази і 1,3 рази менше, відносна товщина стінки дрібних артерій – в 1,2 рази і 1,5 разів менше, відповідно, ніж у тварин без трансплантації. Введення клітин підшлункової залози не призвело до повного гальмування розвитку мікроангіопатії. Після дворазової трансплантації абсолютна і відносна товщина дрібних артерій і відносна товщина артеріол були більшими в 1,1 рази ніж до трансплантації на 30 добу, інші показники достовірно не відрізнялись. Трансплантація культури стовбурових гемопоетичних клітин призводить до повного зупинення розвитку мікроангіопатії, усі показники достовірно не відрізнялись від даних на 30 добу, а абсолютна товщина стінки артеріол зменшилась в 1,2 рази.
7. Отримані результати є експериментальним обґрунтовуванням доцільності застосування трансплантації культур клітин підшлункової залози і стовбурових гемопоетичних клітин для корекції перебігу інсулін-залежного цукрового діабету.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алиев М.А., Исмагилов Р.З., Рысбеков М.М. и др. Трансплантация культур островковых клеток поджелудочной железы больным сахарным диабетом // Трансплантологія.–2000.–Т.1, №1.–С.147-151.
2. Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая полинейропатия – настоящее и будущее // Рос. мед. вести.–2001.–Т.4, №1.–С.35-40.
3. Бабірєва Л.Є. Вільнорадикальні механізми пошкодження судинної стінки при цукровому діабеті // Ендокринологія.–1997.–Т.2, №1.–С.109-118.
4. Балаболкин М.И. Сахарный диабет.–М.:Медицина, 1994.–384 с.
5. Балаболкин М.И. Диабетология.–М.:Медицина, 2000.–673 с.
6. Балаболкин М.И. Патогенез и механизмы развития ангиопатий при сахарном диабете // Кардиология.–2000.–№10.–С.74-87.
7. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета // Проблемы эндокринологии.–2000.–№6.–С.29-34.
8. Баранов В.Г. Экспериментальный сахарный диабет.–Ленинград: «Наука», 1983.–240 с.
9. Бойко Н.И., Павловский М.П. Результаты интрапортальной аллотрансплантации культур островковых клеток поджелудочных желез больным сахарным диабетом // Пробл. эндокринол.–1991.–№1.–С.11-13.
10. Бондарев В.И., Аблицов Н.П., Бондарев Р.В. и др. Лечение больных с осложненной диабетической стопой // Матеріали XX з‘їзду хірургів України. –Тернопіль: Укрмедкнига, 2002.–Т.2.–С.433-435.
11. Братусь В.В., Талаева Т.В. Диабет и атеросклероз // Укр. кард. журнал.–2001.–№2.–С.126-132.
12. Гальперин Э.И., Кузовлев Н.Ф., Дюжева Т.Г., Александровская Т.Н. Подходы к хирургическому лечению сахарного диабета // Хирургия.–1983.–№1.–С.13-19.
13. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Кузолев Н.Ф. и др. Хирургическая коррекция метаболизма при сахарном диабете // Хирургия.–1988.–№9.–С.6-11.
14. Гальченко С.Є., Бєлочкіна І.В., Мамонтова А.В. та ін. Вплив препаратів із ксеногенної підшлункової залози на рівень глікемії і вільнорадикальні процеси у щурів з експериментальним цукровим діабетом // Медична хімія.–2004.–Т.6, №4.–С.63-67.
15. Геник С.М., Дєльцова О.І., Симчич А.В. та ін. Лікування цукрового діабету і його ускладнень з використанням методу вільного пересадження тканини підшлункової залози // Матеріали XX з‘їзду хірургів України. –Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. –Т.2.–С.478-480.
16. Горбенко Н.І., Полторак В.В., Гладкіх О.І., Іванова О.В. Стимулюючий вплив фенсукциналу на регенерацію панкреатичних бета-клітин // Проблеми ендокринної патології.–2002.–№1.–С.67-72.
17. Дедов И.И., Анциферов М.Б. Основные задачи здравоохранения по выполнению Сент-Винсентской декларации, направленной на улучшение качества лечебно-профилактической помощи больным сахарным диабетом // Пробл. эндокринол.–1992.–Т.2, №1.–С.4-12.
18. Дедов И.И. Болезни органов эндокринной системы.–М.:Медицина, 2000.–С.149-252.
19. Дедов И.И., Шестакова Н.В., Кочелакова Т.В. и др. Дисфункция эндотелия в развитии сосудистых осложнений при сахарном диабете // Рос. физиолог. журнал им. Сеченова.–2001.–Т.87, №8.–С.1073-1084.
20. Дедов И.И., Шестакова М.В., Миленькая Т.М. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия.–Москва: «Медицина», 2001.–176 с.
21. Дроздович І.І., Турчин І.С., Ларін О.С. Деякі аспекти дії ксенотрансплантата // Трансплантологія.–2003.–Т.4, №1.–С.81-83.
22. Ефимов А.С. Диабетическая ангиопатия.–М.:Медицина, 1989.–288 с.
23. Ефимов А.С., Скробонская Н.Я. Клиника диабета.–К., 1998.–320 с.
24. Ефимов А.С., Таджиева Д.Ч., Пишель И.Н. Иммунные механизмы развития диабетической нефропатии // Проблемы эндокринологии.–2000.–№5.–С.6-9.
25. Ефимов А.C., Зуева Н., Скробонская Н. Диагностика, лечение и профилактика сахарного диабета и диабетических ангионейропатий // Ліки.–2004.–№7-8.–С.41-45.
26. Зелинский Б.А., Зелинская Н.Б. Диабетическая стопа (метод. рекомендации) –Винница, 1995.–22 с.
27. Зелинский Б.А., Зелинский А.А. Лечение сахарного диабета и его осложнений.–Одесса: ОКФА, 1996.–157 с.
28. Казьмин В.Д. Сахарный диабет.–Ростов-на-Дону, 2000.–320 с.
29. Касаткина Э.П. Сахарный диабет у детей.–М., 1996.–240 с.
30. Касаткина Э.П., Одуд Е.А., Сичинава И.Г. и др. Профилактика и лечение поздних осложнений сахарного диабета у детей и подростков // Проблемы эндокринологии.–2000.–№1.–С.3-7.
31. Кобылкин В.Ф., Ушаков А.В., Легкомотов А.В. Некоторые патогенетические аспекты диабетического поражения сердца // Вр. дело.–2000.–№1.–С.54-56.
32. Ковальська І.О. Цукровий діабет та трансплантація // Трансплантологія.–2000.–Т.1, №1.–С.140-142.
33. Коламойская М.Б. Сахарный диабет.–Донецк, 1998.–256 с.
34. Кондратьев Я.Ю., Носиков К.В., Дедов И.И. Полиморфные генетические маркеры и сосудистые осложнения сахарного диабета // Проблемы эндокринологии.–1998.–Т.44, №1.–С.43-53.
35. Лавина Н. Эндокринология.–М.:Практика, 1999.–С.777-803.
36. Лысенко В.С. Современные представления о патогенезе предпроли­феративной диабетической ретинопатии // Вестн. Рос. акад. мед. наук.–2003.–№5.–P.44-47.
37. Марков В.О. Нові підходи у комплексному лікуванні цукрового діабету // Одеськ. мед. журнал.–2002.–№2.–С.60-63.
38. Меркулов Г.А. Курс гистологической техники. 5-е изд.–М:Медицина, 1969.–423 с.
39. Неймарк М.И., Калинин А.П. Интенсивная терапия «осложненной» диабетической стопы // Проблемы эндокринологии.–2000.–№5.–С.29-32.
40. Орловский М.А., Колесник Ю.М., Абрамов А.В. Влияние многократных введений холестистокинина 26-33 на альфа- и бета-клетки островков Лангерганса в норме и при экспериментальном сахарном диабете типа 1 // Проблемы эндокринологии.–2004.–Т.50, №3.–С.37-41.
41. Потеряева О.Н., Панин Л.Е., Шовкопляс О.П. и др. Липопротеиды сыворотки крови при сахарном диабете 2 типа // Проблемы эндокринологии.–2003.–Т.49, №4.–С.4-8.
42. Сафонова О.В. Вплив інтенсифікованої інсулінотерапії на показники гуморального імунітету при цукровому діабеті // Ліки.–1998.–№4.–С.7-9.
43. Скибчик В.А., Соломенчук Т.Н. Діабетична дисліпідемія: критерії діагностики і сучасна стратегія лікування // Український медичний часопис.–2005.–Т.45, №1.–С.26-33.
44. Смикодуб О.І. Лікування хворих на вперше виявлений інсуліно­залежний діабет гемопоетичними клітинами ембріональної печінки // Ендокринологія.–2001.–Т.6, №1.–С.80-88.
45. Смирнова О.М.. Горелышева В.А., Дедов И.И. Особенности дебюта сахарного диабета типа 1 – развитие ремиссии // Проблемы эндокринологии.–2000.–№2.–С.14-16.
46. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология.–Санкт-Петербург: «Питер», 2002.–С.213-289.
47. Тронько М.Д., Эфимов А.С. Про хід наукових досліджень з реалізації Комплексної програми «Цукровий діабет» // Ендокринологія.–2002.–№1.–С.7-13.
48. Шалимов А.А., Шалимов С.А., Ничитайло М.Е., Радзиховский А.П. Хирургия поджелудочной железы.–Симферополь, 1997.–559 с.
49. Шидловський В.О., Ляпіс М.О., Чонка І.І., Герасимчук П.О. Синдром стопи діабетика. Клініка, діагностика, лікування, профілактика. Методичні рекомендації.–Тернопіль: Укрмедкнига, 1999.–15 с.
50. Шумаков В.И., Блюмкин В.Н., Шальнев Б.И. и др. Культуры островковых клеток поджелудочной железы плодов человека и трансплантация их больным сахарным диабетом // Пробл. эндокринологии.–1981.–№1.–C.25-30.
51. Шумаков В.И., Игнатенко С.Н., Петров Г.Н. и др. Трансплантация почки и поджелудочной железы больным инсулинзависимым сахарным диабетом // Хирургия.–1991.–№7.–С.3-8.
52. Шумаков В.И. Трансплантология.–Москва: «Медицина», 1995.–392 с.
53. Baertschiger R.M., Morel P., Berney T. Islets of Langerhans or pancreas transplantation in the treatment of type 1 diabetes // Rev. Med. Suisse.–2006.–Vol.31, N2.–P.1462-1466.
54. Banerjeea M., Kumarb A., Bhonde R.R. Reversal of experimental diabetes by multiple bone marrow transplantation // Biochem. Biophys. Res. Commun.–2005.–Vol.328.–P.318-325.
55. Bernard C., Berthalt M.-F., Saulnier C. et al. Neogenesis vs. apoptosis as main component of pancreatic beta-cells changes in glucose-infused normal and mildly diabetic adult rats // FASEB.–1999.–Vol.13.–P.1195-1205.
56. Bhatia R., Hare J.M. Mesenchymal stem cells: future source for reparative medicine // Congest. Heart Fail.–2005.–Vol.11, N2.–P.87-91.
57. Bhonde R., Shukla R.C., Kanitkar M. et al. Isolated islets in diabetes research // Indian J. Med. Res.–2007.–Vol.125, N3.–P.425-440.
58. Bonner-Weir S., Baxter L.A., Schuppin G.T. et al. A second pathway for regeneration of adult exocrine and endocrine pancreas: a possible recapitulation of embryonic development // Diabetes.–1993.–Vol.42.–P.1715-1720.
59. Bonner-Weir S., Taneja M., Weir G.C. et al. In vitro cultivation of human islets from expanded ductal tissue // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.–2000.–Vol.97.–P.7999-8004.
60. Bottino R., Trucco M., Balamurugan A.N., Starzl T.E. Pancreas and islet cell transplantation // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.–2002.–Vol.16, N3.–P.457-474.
61. Bouwens L., de Blay E. Islet morphogenesis and stem cell markers in rat pancreas // J. Histochem. Cytochem.–1996.–Vol.44, №9.–P.947-951.
62. Braunstein J.B., Cheng A., Cohn G. et al. Lipid disorders: justification of methods and goals of treatment // Chest.–2001.–Vol.120, N3.–P.979-988.
63. Brendel M.D., Hering B.J., Schultz A.O., Bretzel R.G. International islet transplant registry. Newsletter N9.–Third Medical Department, Center of Internal Medicine University, Hospital Giessen, 2001.–Vol.8, N1.–20 p.
64. Brunaud L., Collinet-Adler S. Hubert J. et al. Long-term outcome of whole pancreatico-duodenal transplantation using arterial splenomesenteric anastomosis // Transplant. Proc.–2002.–Vol.34, N4.–P.1293-1295.
65. Brunzell J.D., Ayyobi A.F. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus // Am. J. Med.–2003.–Vol.115, Suppl. 8A.–P.24S-28S.
66. Bunnapradist S., Cho Y.W., Cecka J.M. et al. Kidney allograft and patient survival in type I diabetic recipients of cadaveric kidney alone versus simultaneous pancreas kidney transplants: a multivariate analysis of the UNOS database // J. Am. Soc. Nephrol.–2003.–Vol.14, N1.–P.208-213.
67. Caplan A.I., Dennis J.E. Mesenchymal stem cells as trophic mediators // J. Cell Biochem.–2006.–Vol.98, N5.-P.1076-1084.
68. Castagnola C., Visser J., Boersma W., van Bekkum D.W. Purification of rat pluripotent hemopoietic stem cells // Stem Cells.–1982.–Vol.1, N4-5.–P.250-260.
69. Ceriello A. The emerging role of post-prandial hyperglycaemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications // Diabet. Med.–1998.–Vol.15.–P.188-193.
70. Chakrabarti S., Khan Z.A., Cukiernik M. et al. C-peptide and retinal microangiopathy in diabetes // Exp. Diabesity Res.–2004.–Vol.5, N1.–P.91-96.
71. Chatziantoniou V.D. Telomerase: biological function and potential role in cancer management // Pathol. Oncol. Res.–2001.–Vol.7, N3.–P.161-170.
72. Conti A.A. Diabetic nephropathy. A historical, clinical and diagnostic framework // Minerva Med.–2002.–Vol.93, N5.–P.347-355.
73. Craighead J.E. Diabetes / In: Pathology ed. by E.Rubin, J.L.Farber.-Philadelphia: J.B.Lippincott Comp., 2nd ed., 1994.–P.1148-1161.
74. Daneman D. Islet cell transplantation and other new technologies for treating type 1 diabetes: a paediatric view // Horm. Res.–2002.–Vol.57, Suppl. 1.–P.54-59.
75. Davalli A.M., Maffi P., Socci C. et al. Insights from a successful case of intrahepatic islet transplantation into a type 1 diabetic patient // J. Clin. Endocrinol. Metab.–2000.–Vol.85, N10.–P.3847-3852.
76. Del Zotto H., Borelli M.I., Flores L. et al. Islet neogenesis: an apparent key component of long-term pancreas adaptation to increased insulin demand // J. Endocrin.–2004.–Vol.183.–P.321-330.
77. Del Zotto H., Gomez Dumm C.L., Drago S. et al. Mechanism involved in the beta-cell mass increase induced by chronic sucrose feeding to normal rats // J. Endocrin.–2002.–Vol.174.–P.225-231.
78. Del Zotto H., Massa L., Gomez Dumm C.L. et al. Changes induced by sucrose administration upon the morphology and function of pancreatic islets in the normal hamsters // Diabetes-Metabol. Res. Rev.–1999.–Vol.15.–P.106-112.
79. Di Carli M.F., Janisse J., Grunberger G., Ager J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes // J. Am. Coll. Cardiol.–2003.–Vol.41, N8.–P.1387-1393.
80. Dor Y., Brown J., Martinez O.I., Melton D.A. Adult pancreatic b-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation // Nature.–2004.–Vol.429.–P.41-46.
81. European Arterial Risk Policy Group on behalf of the International Diabetes Federation. A strategy for arterial risk assessment and management in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus // Diabet Med.–1997.–Vol.14.–P.611-621.
82. Federici M., Hribal M. Perego L. High glucose causes apoptosis in cultured human pancreatic islets of Langerhans. A potential role for regulation of specific bcl family genes toward an apoptotic cell death program // Diabetes.–2001.–Vol.50.–P.1290-1301.
83. Fernández-Alvarez J., Barberà A., Nadal B. et al. Stable and functional regeneration of pancreatic beta-cell population in nSTZ-rats treated with tungstate // Diabetologia.–2004.–Vol.47.–P.470-477.
84. Fiorina P., Folli F., Bertuzzi F. et al. Long-term beneficial effect of islet transplantation on diabetic macro-/microangiopathy in type 1 diabetic kidney-transplanted patients // Diabetes Care.–2003.–Vol.26, N4.–P.1129-1136.
85. Fuchs M., Hoekstra J.B., Mudde A.H. Glucose and cardiovascular risk // Neth. J. Med.–2002.–Vol.60, N5.–P.192-199.
86. Graf Th. Differentiation plasticity of hematopoietic cells // Blood.–2002.–Vol.99, N9.–P.3089-3101.
87. Groth C.G., Tibell A., Wennberg L., Korsgren O. Xenoislet transplantation: experimental and clinical aspects // J. Mol. Med.–1999.–Vol.77, N1.–P.153-154.
88. Groth C.G., Tibell A., Wennberg L. et al. Clinical aspects and perspectives in islet xenotransplantation // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.–2000.–Vol.7, N4.–P.364-369.
89. Gruessner A.C., Sutherland D.E. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004 // Clin. Transplant.–2005.–Vol.19, N4.–P.433-455.
90. Gu D., Lee M.S., Krahl T. et al. Transitional cells in the regenerating pancreas // Development.–1994.–Vol.120.–P.1873-1881.
91. Halvorsen T.L., Beattie G.M., Lopez A.D. et al. Accelerated telomere shortening and senescence in human pancreatic islet cells stimulated to divide in vitro // J. Endocrinol.–2000.–Vol.166, N1.–P.103-109.
92. Hansson H.A., Edwall D., Lowenadler B. et al. Insulin-like growth factor I in the pancreas of normal and diabetic adult rats // Acta Physiol. Scand.–1988.–Vol.132, N4.–P.569-576.
93. Hardikar A.A., Karandikar M.S., Bhonde R.R. Effect of partial pancreatectomy on diabetic status in BALB/c mice // J. Endocrinol.–1999.–Vol.162.–P.189-195.
94. Hayek A. Cell replacement in type 1 diabetes mellitus // J. Pediatr. Endocrinol. Metab.–2005.–Vol.18, Suppl. 1.–P.1157-1161.
95. Hill D.J., Petrik J., Arany E. Growth factors and the regulation of fetal growth // Diabetes Care.–1998.–Vol.21, Suppl.2.–P.B60-B69.
96. Hogan P., Dall T., Nikolov P. et al. Economic costs of diabetes in the US in 2002 // Diabetes Care.–2003.–Vol.26, N3.–P.917-932.
97. Hussain M.A., Theise N.D. Stem-cell therapy for diabetes mellitus // Lancet.–2004.–Vol.364.–P.203-205.
98. Inoue K., Miyamoto M. Islet transplantation // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.–2000.–Vol.7, N2.–P.163-177.
99. Jensen M.E., Messina E.J. C-peptide induces a concentration-dependent dilation of skeletal muscle arterioles only in presence of insulin // Am. J. Physiol.–1999.–Vol.276.–P.H1223-H1228.
100. Jonas J.-Ch., Sharma A., Hasenkamp W. et al. Chronic hyperglycemia triggers loss of pancreatic beta cell differentiation in an animal model of diabetes // J. Biol. Chem.–1999.–Vol.274, N20.–P.14112-14121.
101. Joshua I.G., Zhang Q., Falcone J.C. et al. Mechanisms of endothelial dysfunction with development of type 1 diabetes mellitus: Role of insulin and C-peptide // J. Cell Biochem.–2005.–Vol.96, N6.–P.1149-1156.
102. Kelly W.D. Allotransplantation of the pancreas and duodenal a long with the kidney diabetic nephropathy // Surgery.–1967.–Vol.61.–Р.827-831.
103. Kim B.M., Kim S.Y., Lee S. et al. Clusterin induces differentiation of pancreatic duct cells into insulin-secreting cells // Diabetologia.–2006.–Vol.49.–P.311-320.
104. Kim H.R., Rho H.W., Park J.W. et al. Role of Ca2+ in alloxan-induced pancreatic beta-cell damage // Biochem. Boiphys. Acta.–1994.–Vol.1227.–P.87-91.
105. Knudsen L.L., Andersen C.U., Lervang H.H. et al. Photographic screening for diabetic retinopathy in the county of North Jutland. The first fully digitalized telemedicine-screening clinic // Ugeskr. Laeger.–2002.–Vol.164, N33.–P.3180-3184.
106. Kreisberg R.A. Diabetic dyslipidemia // Am. J. Cardiol.–1998.–Vol.82, N12A.–P.67U-73U.
107. Laakso M., Kuusisto J. Epidemiological evidence for the association of hyperglycaemia and atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus // Ann. Med.–1996.–Vol.28.–P.415-418.
108. Lee T., Saltsman A., Ohashi H., King G. Activation of protein kinase C by elevation of glucose concentration; proposal for a mechanism in the developement of diabetic vascular complications // Proc. Ntl. Acad Sci.–1989.–Vol.86.–P.5141-5145.
109. Lehto S., Ronnernaa T., Haffner S.M. et al. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM // Diabetes.–1997.–Vol.46.–P.1354-1359.
110. Leiter L.A., Ceriello A., Davidson J.A. Postprandial glucose regulation: new data and new implications // Clin. Ther.–2005.–Vol.27. Suppl. B.–S42-56.
111. Lenzen S., Tiedge M., Panten U. Glucokinase in pancreatic B-cells and its inhibition by alloxan // Acta Endocrinol.–1987.–Vol.115, N1.–P.21-29.
112. León-Quinto T., Jones J., Skoudy A. In vitro directed differentiation of mouse embryonic stem cells into insulin-producing cells // Diabetologia.–2004.–Vol.47.–P.1442-1451.
113. Lipsett M., Finegood D. Beta-cell neogenesis during prolonged hyper­glycemia in rats // Diabetes.–2002.–Vol.51.–P.1834-1841.
114. Lu Q.-L., Poulsom R., Wong L. et al. Bcl-2 expression in adult and embryonic non-haematopoietic tissues // J. Pathol.–Vol.169.–P.431-437.
115. Madsen O.D. Stem cells and diabetes treatment // APMIS.–2005.–Vol.113, N11-12.–P.858-875.
116. Marques R.G., Fontaine M.J., Rogers J. C-peptide: much more than a byproduct of insulin biosynthesis // Pancreas.–2004.–Vol.29, N3.–P.231-238.
117. Martin A., Komada M.R., Sane D.C. Abnormal angiogenesis in diabetes mellitus // Med. Res. Rev.–2003.–Vol.23, N2.–P.117-145.
118. McCarthy K.F., Hale M.L., Fehnel P.L. Purification and analysis of rat hematopoietic stem cells by flow cytometry // Cytometry.–1987.–Vol.8, N3.–P.296-305.
119. Ming C., Zeng F., Chen Z. et al. Simultaneous pancreas-kidney transplan­tation with enteric drainage of exocrine secretions // Chin. Med. J.–2003.–Vol.116, N4.–P.573-576.
120. Mogensen C.E., Hansen K.W., Pedersen M.M. et al. Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of treatment in IDDM // Diabetes Care.–1991.–Vol.14, Suppl. 4.–P.13-26.
121. Moriscot C., de Fraipont F., Richard M.J. et al. Human bone marrow mesenchymal stem cells can express insulin and key transcription factors of the endocrine pancreas developmental pathway upon genetic and/or microenvironmental manipulation in vitro // Stem Cells.–2005.–Vol.23, N4.–P.594-603.
122. Muskhelishvili L., Latendresse J.R., Kodell R.L., Henderson E.B. Evaluation of cell proliferation in rat tissues with BrdU, PCNA, Ki-67 (MIB-5) immunohistochemistry and in situ hybridization for histone mRNA // J. Histochem. Cytochem.–2003.–Vol.51, N12.–P.1681-1688.
123. Narang A.S., Mahato R.I. Biological and biomaterial approaches for improved islet transplantation // Pharmacol. Rev.–2006.–Vol.58, N2.–P.194-243.
124. Nir T., Dor Y. How to make pancreatic beta cells – prospects for cell therapy in diabetes // Curr. Opin. Biotechnol.–2005.–Vol.16, N5.–P.524-529.
125. Odorico J.S., Sollinger H.W. Technical and immunosuppressive advances in transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus // World J. Surg.–2002.–Vol.26, N2.–P.194-211.
126. Olson L.K., Redmon J.B., Towle H.C., Robertson R.P. Chronic exposure of HIT cells to high glucose concentrations paradoxically decreases insulin gene transcription and alters binding of insulin gene regulatory protein // J. Clin. Invest.–1993.–Vol.92.–P.514-519.
127. Park B.H., Rho H.W., Park J.W. Protective mechanism of glucose against alloxan-induced pancreatic beta-cell damage // Biochem. Biophys. Res. Commun.–1995.–Vol.210.–P.1-6.
128. Paulson D.J. The diabetic heart is more sensitive to ischemic injury // Cardiovasc. Res.–1997.–Vol.34.–P.104-112.
129. Peck A.B., Cornelius J.G., Schatz D., Ramiya V.K. Generation of islets of Langerhans from adult pancreatic stem cells // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.–2002.–Vol.9, N6.–P.704-709.
130. Pipeleers D., Keymeulen B., Chatenoud L. et al. A view on beta cell transplantation in diabetes // Ann. N. Y. Acad. Scienc.–2002.–Vol.958.–P.69-76.
131. Pospisilik J.A., Martin J., Doty T. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor treatment stimulates b-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats // Diabetes.–2003.–Vol.52.–P.741-750.
132. Prevention of Diabetes Mellitus. WHO technical report series N844.– Copenhagen: WHO Regional office for Europe, 1994.–31p.
133. Ramiya V.K., Maraist M., Arfors K.E. et al. Reversal of insulin-dependent diabetes using islets generated in vitro from pancreatic stem cells // Nat. Med.–2000.–Vol.6.–P.278-282.
134. Reaven G.M. Pathophysiology of insulin resistance in human disease // Physiol Rev.–1995.–Vol.75.–P.473-486.
135. Reddy K.S., Stablein D., Taranto S. et al. Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure // Am. J. Kidney. Dis.–2003.–Vol.41, N2.–P.464-470.
136. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group // N. Engl. J. Med.–2000.–Vol.342, N6.–P.381-389.
137. Risbud M.V., Bhonde R.R. Models of pancreatic regeneration in diabetes // Diabetes Res. Clin. Pract.–2002.–Vol.58, N3.–P.155-165.
138. Robertson R.P., Davis C., Larsen J. et al. Pancreas and islet transplantation for patients with diabetes // Diabetes Care.–2000.–Vol.23, N1.–P.112-116.
139. Romney J.S., Lewanczuk R.Z. Vascular compliance is reduced in the early stages of type 1 diabetes // Diabetes Care.–2001.–Vol.24, N12.–P.2102-2106.
140. 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.–Vol.47.–P.259-265.
141. Rooman I., Heremans Y., Heimberg H., Bouwens L. Modulation of rat pancreatic acinoductal transdifferentiation and expression of PDX-1 in vitro // Diabetologia.–2000.–Vol.43.–P.907-914.
142. Rooman I., Lardon J., Bouwens L. Gastrin stimulates b-cell neogenesis and increases islet mass from transdifferentiated but not from normal exocrine pancreas tissue // Diabetes.–2002.–Vol.51.–P.686-690.
143. Rubin R.J., Altman W.M., Mendelson D.N. Health care expenditures for people with diabetes mellitus, 1992 // J. Clin. Endocrinol. Metab.–Vol.8, N4.–P.809A-809F.
144. Santana A., Ensenat-Waser R., Arribas M.I. et al. Insulin-producing cells derived from stem cells: recent progress and future directions // J. Cell Mol. Med.–2006.–Vol.10, N4.–P.866-883.
145. Schaffellner S., Stadlbauer V., Stiegler P. et al. Porcine islet cells microencapsulated in sodium cellulose sulfate // Transplant. Proc.–2005.–Vol.37, N1.–P.248-252.
146. Scharfmann R. Alternative sources of beta cells for cell therapy of diabetes // Eur. J. Clin. Invest.–2003.–Vol.33, N7.–P.595-600.
147. Schutta M.H. Diabetes and hypertension: epidemiology of the relationship and pathophysiology of factors associated with these comorbid conditions // J. Cardiometab. Syndr.–2007.–Vol.2, N2.–P.124-130.
148. Sima A.A. Diabetic neuropathy in type 1 and type 2 diabetes and the effects of C-peptide // J. Neurol. Sci.–2004.–Vol.220, N1-2.–P.133-136.
149. Sima A.A. Pathological mechanisms involved in diabetic neuropathy: can we slow the process? // Curr. Opin. Investig. Drugs.–2006.–Vol.7, N4.–P.324-337.
150. Sipione S., Eshpeter A., Lyon J.G. et al. Insulin expressing cells from differentiated embryonic stem cells are not beta cells // Diabetologia.–2004.–Vol.47.–P.499-508.
151. Slack J.M.W. Developmental biology of the pancreas // Development.–1995.–Vol.121.–P.1569-1580.
152. Su X., Hu Q., Kristan J.M. et al. Significant role for Fas in the pathogenesis of autoimmune diabetes // J. Immunol.–2000.–Vol.164, N5.–P.2523-2532.
153. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas // Physiol. Res.–2001.–Vol.50.–P.536-546.
154. Tam J., Diamond J., Maysinger D. Dual-action peptides: a new strategy in the treatment of diabetes-associated neuropathy // Drug Discov. Today.–2006.–Vol.11, N5-6.–P.254-260.
155. Taskinen M.R. LDL-cholesterol, HDL-cholesterol or triglycerides – which is the culprit? // Diabetes Res. Clin. Pract.–2003.–Vol.61, Suppl. 1.–P.S19-S26.
156. Tatarkiewicz K., Garcia M., Omer A. et al. C-peptide responses after meal challenge in mice transplanted with microencapsulated rat islets // Diabetologia.–2001.–Vol.44, N5.–P.646-653.
157. Teitelman G. Induction of beta-cell neogenesis by islet injury // Diab. Metab. Rev.–1996.–Vol.12.–P.91-102.
158. Terada N., Namazaki T., Oka M. et al. Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion // Nature.–2002.–Vol.416.–P.542-545.
159. The World Health Report 1998. Life in the 21st century – a vision for all.–Geneva: World Health Organization, 1998.
160. Thomas J.M., Contreras J.L., Smyth C.A. et al. Successful reversal of streptozotocin-induced diabetes with stable allogeneic islet function in a preclinical model of type 1 diabetes // Diabetes.–2001.–Vol.50, N6.–P.1227-1236.
161. Topp B.G., MacArthur M.D., Finegood D.T. Metabolic adaptations to chronic glucose infusion in rats // Diabetologia.–2004.–Vol.47.–P.1602-1610.
162. Tourrel C., Bailbe D., Meile M.-J. et al. Glucagon-like peptide-1 and exendin-4 stimulate b-Cell neogenesis in streptozotocin-treated newborn rats resulting in persistently improved glucose homeostasis at adult age // Diabetes.–2001.–Vol.50.–P.1562-1570.
163. Tsubouchi S., Kano E., Suzuki H. Demonstration of expanding cell populations in mouse pancreatic acini and islets // Anat. Rec.–1987.–Vol.218.–P.111-115.
164. Vague P., Coste T.C., Jannot M.F. et al. C-peptide, Na+,K(+)-ATPase, and diabetes // Exp. Diabesity Res.–2004.–Vol.5, N1.–P.37-50.
165. Wang R.N., Rehfeld J.F., Nielsen F.C. et al. Expression of gastrin and transforming growth factor-alpha during duct to islet cell differentiation in the pancreas of duct-ligated adult rats // Diabetologia.–1997.–Vol.40.–P.887-893.
166. White S.A., James R.F., Swift S.M. et al. Human islet cell transplantation – future prospects // Diabet. Med.–2001.–Vol.18, N2.–P.78-103.
167. Wolf G., Ziyadeh F.N. Cellular and molecular mechanisms of proteinuria in diabetic nephropathy // Nephron Physiol.–2007.–Vol.106, N2.–P.26-31.
168. Xu G., Stoffers D.A., Habener J.F., Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both b-cell replication and neogenesis, resulting in increased b-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats // Diabetes.–1999.–Vol.48.–P.2270-2276.
169. Yamamoto K., Miyagawa J., Waguri M. et al. Recombinant human betacellulin promotes the neogenesis of b-cells and ameliorates glucose intolerance in mice with diabetes induced by selective alloxan perfusion // Diabetes.–2000.–Vol.49.–P.2021-2027.
170. Yki-Jarvinen H. Glucose toxicity // Endocr. Rev.–1992.–Vol.13.–P.415-431.
171. Yuan Sh., Liu Yu., Zhu L. Vascular complications of diabetes mellitus // Clin. Experim. Pharm. Physiol.–1999.–Vol.26.–P.977-978.
172. Zhan Y., Wang Y., Wei L. et al. Differentiation of hematopoietic stem cells into hepatocytes in liver fibrosis in rats // Tranplant. Proc.–2006.–Vol.38.–P.3082-3085.
173. Zulewski H., Abraham E.J., Gerlach M.J. et al. Multipotential nestin-positive stem cells isolated from adult pancreatic islets differentiate ex vivo into pancreatic endocrine, exocrine, and hepatic phenotypes // Diabetes.–2001.–Vol.50.–P.521-533.

## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>