



**ПРЕНАТАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ЭНДОКРИННОГО АППАРАТА
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИГЛИСТЫХ МЫШЕЙ (ACOMYS):
А- И Δ-КЛЕТКИ ПОЯВЛЯЮТСЯ РАНЕЕ В-КЛЕТОК
Султанова К.Н., Неофитов И.С., Титова А.А., Билялов А.И., Урсан Р.В.,
Андреева Д.И., Калигин М.С., Киясов А.П.**

Казанский федеральный университет, Казань, Россия, e-mail: kasana555_07@mail.ru

Для цитирования:

Султанова К.Н., Неофитов И.С., Титова А.А., Билялов А.И., Урсан Р.В., Андреева Д.И., Калигин М.С., Киясов А.П. Пренатальное развитие эндокринного аппарата поджелудочной железы иглистых мышей (Acomys): α- и δ-клетки появляются ранее β-клеток. Морфологические ведомости. 2023;31(4):808. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(4\).808](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(4).808)

Резюме. Во всем мире активно ведутся работы по изучению гисто- и органогенеза поджелудочной железы, что дает возможность ответить на ряд вопросов, связанных с механизмами регенерации органа при повреждениях различного генеза. Иглистые мыши (Acomys) являются удобной лабораторной моделью для изучения пренатального развития внутренних органов поскольку имеют относительно длительный период гестации. Эти мыши предрасположены к развитию диабета с ожирением, гипергликемией, глюкозурией и кетонурией без инсулинорезистентности в условиях высокоэнергетического питания. Цель исследования – установить последовательность появления и распределение инсулин-, глюкагон- и соматостатин-позитивных клеток для анализа морфогенеза островкового аппарата поджелудочной железы в ходе пренатального развития иглистых мышей на различных сроках гестации. Работа проведена на иглистых мышцах (Acomys). Были изучены 15-е, 19-е, 22-е, 24-е, 28-е, 34-е, 38-е сутки гестации. Иммуногистохимическим методом исследовали экспрессию глюкагона, инсулина и соматостатина в развивающейся поджелудочной железе. Первые глюкагон- и соматостатин-позитивные клетки обнаружены на 19-е сутки пренатального развития, а инсулин-позитивные – на 22-е сутки. Первые скопления эндокриноцитов появляются на 22-е сутки гестации. Островки Лангерганса отчетливо различимы с 34-го дня пренатального развития. У иглистых мышей в процессе пренатального развития в поджелудочной железе α- и δ-клетки появляются раньше, чем β-клетки островков Лангерганса. Морфология α-, β- и δ-клеток и локализация в островках поджелудочной железы у человека и мыши Acomys в период пренатального развития сходная. Мы считаем, что данные о развитии эндокринного аппарата поджелудочной железы, полученные на иглистых мышцах, допустимо экстраполировать на человека и результаты работы могут внести ясность в процессы дифференцировки эндокриноцитов островков Лангерганса поджелудочной железы человека.

Ключевые слова: поджелудочная железа, гистогенез, органогенез, островки Лангерганса, мыши Acomys

Статья поступила в редакцию 25 мая 2023
Статья принята к публикации 30 марта 2024

**THE PRENATAL DEVELOPMENT OF THE SPINY MICE (ACOMYS) PANCREATIC
ENDOCRINE APPARATUS: A- AND Δ-CELLS APPEAR EARLIER THAN B-CELLS
Sultanova KN, Neofitov IS, Titova AA, Bilyalov AI, Ursan RV, Andreeva DI,
Kaligin MS, Kiyasov AP**

Kazan Federal University, Kazan, Russia, e-mail: kasana555_07@mail.ru

For the citation:

Sultanova KN, Neofitov IS, Titova AA, Bilyalov AI, Ursan RV, Andreeva DI, Kaligin MS, Kiyasov AP. The prenatal development of the Spiny mice (Acomys) pancreatic endocrine apparatus: α- and δ-cells appear earlier than β-cells. Morfologicheskie Vedomosti – Morphological newsletter. 2023;31(4):808. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(4\).808](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(4).808)

Summary. All over the world, work is actively underway to study the histogenesis and organogenesis of the pancreas, which makes it possible to answer a number of questions related to the mechanisms of this organ regeneration following damage of various origins. Spiny mice (Acomys) are a convenient laboratory model for studying prenatal development of internal organs because they have a relatively long intrauterine development period. These mice are predisposed to developing diabetes with obesity, hyperglycemia, glycosuria and ketonuria without insulin resistance under high-energy feeding conditions. The purpose of the study is the sequence of appearance and distribution of insulin-, glucagon- and somatostatin-positive cells to analyze the morphogenesis of the pancreatic islet apparatus during the prenatal development of spiny mice at different stages of gestation. The work was carried out on Spiny mice (Acomys). The 15th, 19th, 22nd, 24th, 28th, 34th, and 38th days of gestation were studied. The expression of glucagon, insulin and somatostatin in the developing pancreas was studied by immunohistochemistry methods. The first glucagon- and somatostatin-positive cells were found on the 19th day of prenatal development, and insulin-positive cells on the 22nd day. The first accumulations of endocrine cells appear on the 22nd day of gestation. The islets of Langerhans are clearly visible from the 34th day of prenatal development. In Spiny mice, during prenatal development in the pancreas, α- and δ-cells appear earlier than β-cells of the islets of Langerhans. The morphology of α-, β- and δ-cells and localization in pancreatic islets in humans and Acomys mice during prenatal development is similar. We believe that data on the development of the endocrine apparatus of the pancreas obtained in Spiny mice can be extrapolated to humans and the results of the work can clarify the processes of differentiation of endocrine cells of the islets of Langerhans in the human pancreas.

Keywords: pancreas, histogenesis, organogenesis, islets of Langerhans, Acomys mice

Article received 25 May 2023
Article accepted 30 March 2024

Введение. Проблема регенерации поджелудочной железы и ее эндокринного аппарата при сахарном диабете и при воспалении различного генеза актуальна в связи с недостаточными данными о механизмах этого процесса [1]. Этапы регенерации органа, как правило, повторяют его пренатальный онтогенез, поэтому понимание процессов пренатального развития поджелудочной железы может быть основой для разработки технологий, стимулирующих регенерацию органа [2].

Эндокринная часть поджелудочной железы (далее - ПЖ) представлена островками Лангерганса, которые занимают менее 5% объема ПЖ. Островки ПЖ состоят из β -клеток, продуцирующих инсулин, α -клеток, вырабатывающих глюкагон, δ -клеток, синтезирующих соматостатин, PP-клеток (панкреатический полипептид (PP)), ϵ -клеток (грелин) [3]. До настоящего времени хронология и очередность появления эндокринных клеток островков Лангерганса в период пренатального онтогенеза остается дискуссионным вопросом. Первые инсулин-позитивные клетки в ПЖ человека появляются на сроке 8 недель гестации, а на неделю позже определяются рассеянные по ПЖ глюкагон- и соматостатин-позитивные клетки [4]. В то же время, по данным других авторов α -, β - и δ -клетки описаны на 10-й неделе пренатального развития [3]. По данным нашей лаборатории у человека α -клетки также были обнаружены первыми на 8,5 неделе гестации, а β -клетки – на сроке 11,5 недель [5].

В настоящее время исследовательские работы, ведущиеся на эмбрионах человека, ограничены этическими правилами и нормативно-правовыми актами [6]. Поэтому чаще всего для изучения гисто- и органогенеза используются лабораторные белые мыши, однако малый срок гестации не более 20 суток не позволяет уловить многие процессы развития ПЖ, протекающие всего несколько часов. Иглистые мыши (*Acomys*) являются более удобной лабораторной моделью для изучения пренатального онтогенеза, так как имеют относительно длительный период пренатального развития, продолжительность которого составляет 39-40 дней, 2-4 мы-

шонка в помете, рождающиеся с высокой степенью морфофункциональной зрелости, новорожденные мышата покрыты шерсткой, с открытыми ушами и глазами, и становятся подвижными в течение 1-2 дней. Большинство их органов относительно хорошо развиты при рождении [7]. Ранее мыши *Acomys* были интересны как модель изучения сахарного диабета 2 типа, у животных в условиях высокоэнергетического питания развивалось ожирение и гипергликемия.

Цель исследования: установить последовательность появления и распределение инсулин-, глюкагон- и соматостатин-позитивных клеток для анализа морфогенеза островков Лангерганса в ходе пренатального развития иглистых мышей на различных сроках гестации.

Материалы и методы исследования. Исследование было проведено на иглистых мышках *Acomys*. Иглистые мыши имеют менструальный цикл длительностью 9-11 дней [7]. У них отсутствует посткоитальная пробка, что затрудняет использование метода датированной беременности как это возможно у белых лабораторных мышей. Для определения сроков гестации использовался следующий метод: первая беременность протекала без вмешательства; в день родов у иглистых мышей происходила овуляция и следующий день после родов считался первым днем последующей беременности (E1) [8]. Было изучено потомство, полученное на 15-е (n=3), 19-е (n=3), 22-е (n=2), 24-е (n=3), 28-е (n=3), 34-е (n=4), 38-е (n=2) сутки (E) гестации.

Для морфологического исследования животных (беременных самок) выводили из эксперимента путем передозировки наркотика (изофлуран). До 28-х суток пренатального развития эмбрионы заливали в парафин целиком. Ткань поджелудочной железы на более поздних сроках забирали отдельно. Материал помещали в 10% нейтральный формалин на 24 часа для фиксации и заливали в парафин по стандартному методу. Парафиновые срезы эмбрионов разрезали сагиттально толщиной 4-5 мкм с помощью микротомы (Thermo scientific HM340E, США). Гистологические срезы окрашивали иммуноги-

стохимически с использованием антител к инсулину (1:40, Novocastra, Канада), глюкагону (1:100, Dako, Дания) и соматостатину (1:100, Santa Cruz Biotechnology, США). Продукты иммуногистохимических реакций визуализировали с помощью системы NovoLink (Leica BioSystems, Великобритания).

Цифровые гистотопограммы получали при помощи сканера гистологических препаратов NanoZoomer S60 Digital slide scanner (Hamamatsu, Япония) и анализировали при помощи программы

комитета Казанского федерального университета (протокол № 40 от 09.03.2023).

Результаты исследования и обсуждение. Первые глюкагон-позитивные клетки обнаружены в зачатке ПЖ на сроке E19 в эпителии развивающихся протоков (рис. 1А). Формирование кластеров эндокринных клеток, подобных островкам, начинается со срока E22. Эти скопления находятся вблизи протоков ПЖ и содержат преимущественно глюкагон-позитивные клетки (рис. 1С).

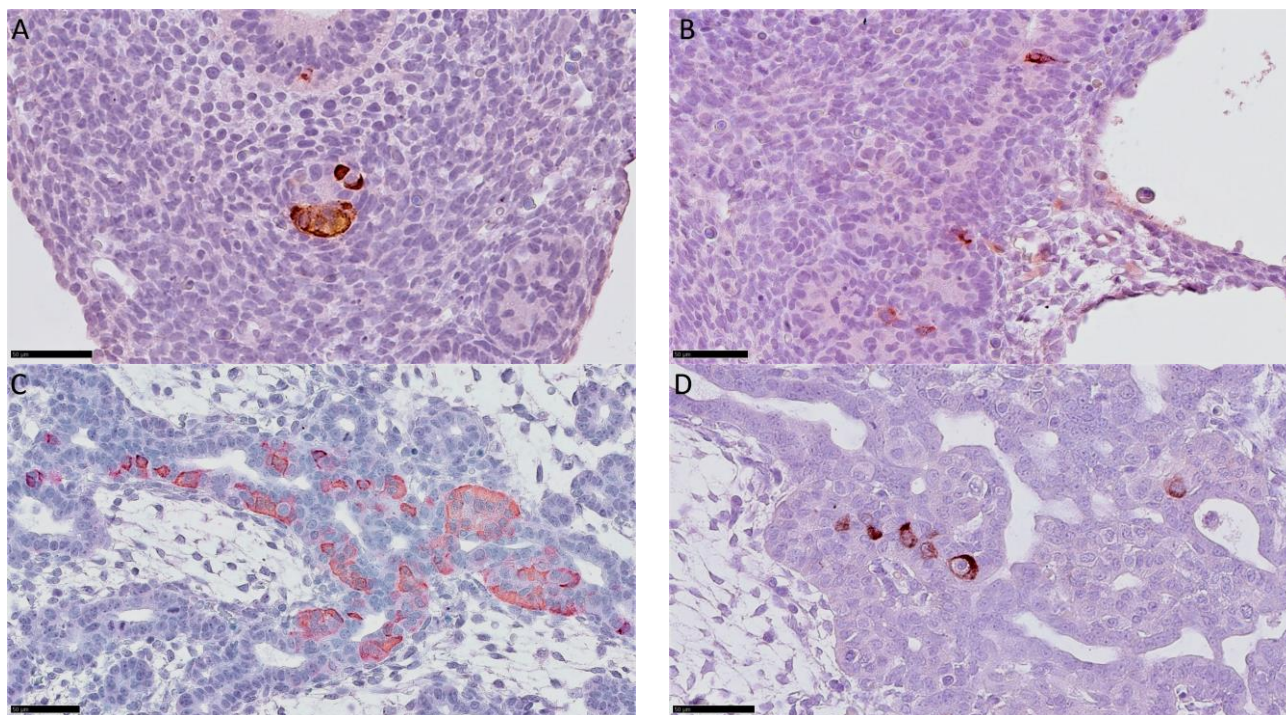


Рис. 1. Микрофото гистологических препаратов поджелудочной железы иглистых мышей (*Acomys*): А – первые глюкагон-позитивные клетки в эпителии протоков развивающейся поджелудочной железы на сроке E19; В – первые соматостатин-позитивные клетки в эпителии протоков развивающейся поджелудочной железы на сроке E19; С – глюкагон-позитивные скопления вблизи протоков поджелудочной железы на сроке E22; D – первые инсулин-позитивные клетки в паренхиме поджелудочной железы на сроке E22. Окр.: иммуногистохимическая реакция. Ув.: масштабный отрезок черного цвета – 50 мкм

NDP.view2 (Hamamatsu, Япония). Для морфометрического анализа на ранних сроках гестации до E28 на срезах определяли количество позитивных клеток на единицу площади ПЖ. На поздних сроках (E34, E38) – отношение количества позитивных клеток островков Лангерганса к общему количеству клеток островков ПЖ. Полученные результаты обработаны статистически и данные представлены как $M \pm m$. На проведение исследований получено разрешение локального этического

От стадии развития E19 до стадии E28 глюкагон-позитивные клетки являются наиболее распространенными в ПЖ (рис. 2). Островки Лангерганса по мере развития паренхимы ПЖ становятся более отдаленными от протоковой системы ПЖ и становятся отчетливо различимы со стадии E34, в которых α -клетки имеют округлую форму и на поздних сроках гестации они находятся преимущественно на периферической части островка (рис. 3А), встречаются единичные клетки в паренхи-

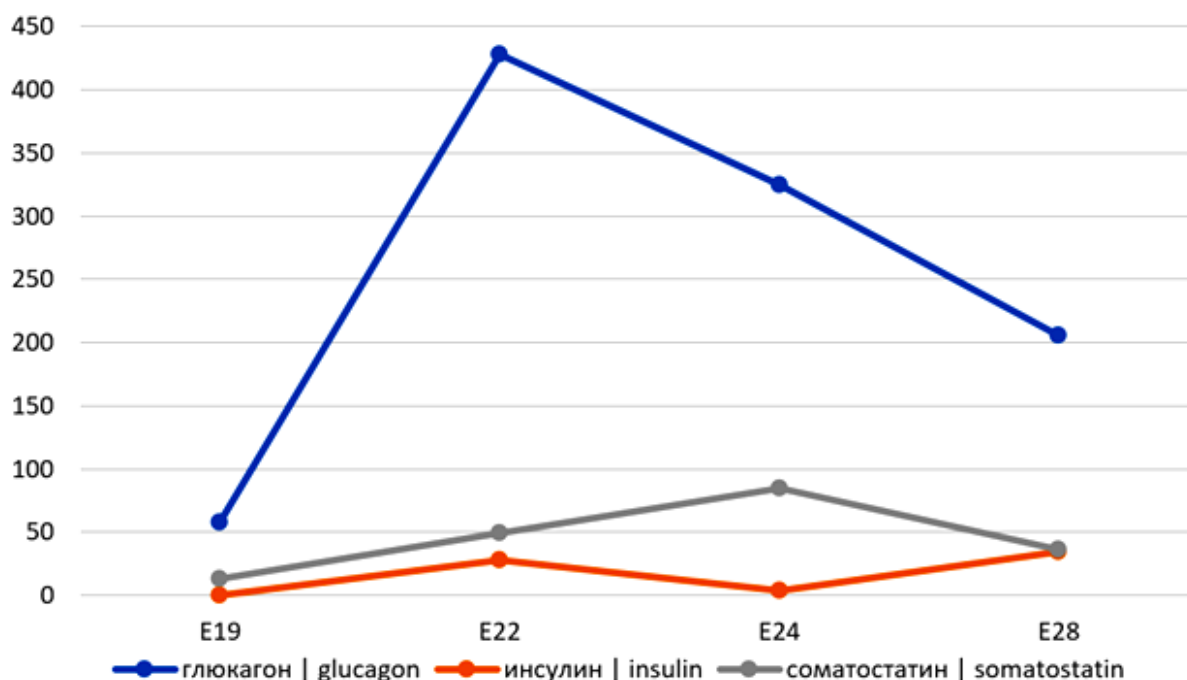


Рис. 2. Диаграмма среднего числа эндокриноцитов на 1 мм² поджелудочной железы иглистых мышей *Acomys* на ранних сроках гестации от стадии E19 до стадии E28

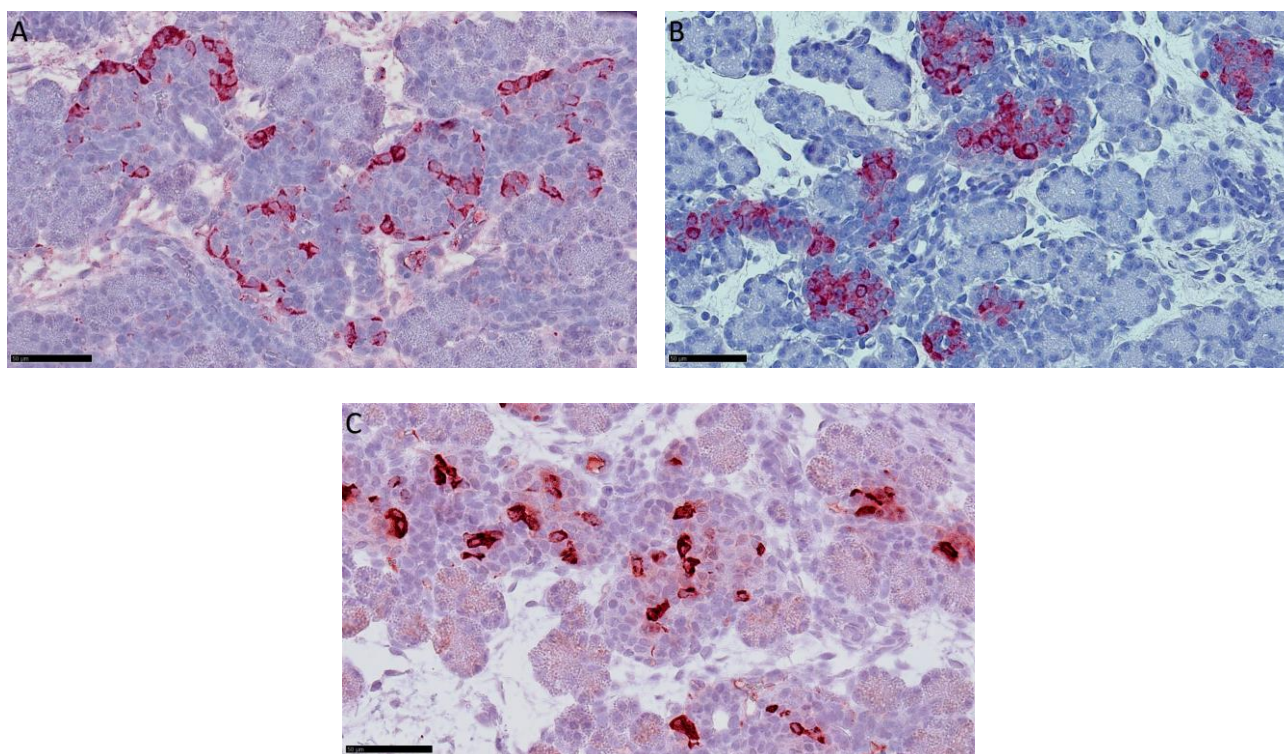


Рис. 3. Микрофото гистологических препаратов поджелудочной железы иглистых мышей (*Acomys*). Островки Лангерганса на сроке E34: А – глюкагон-позитивные клетки находятся преимущественно на периферической части островка Лангерганса; В – инсулин-позитивные клетки занимают центральную часть островка Лангерганса; С – соматостатин-позитивные клетки расположены в периферической и центральной частях островков Лангерганса. Окр.: иммуногистохимическая реакция. Ув.: масштабный отрезок черного цвета – 50 мкм

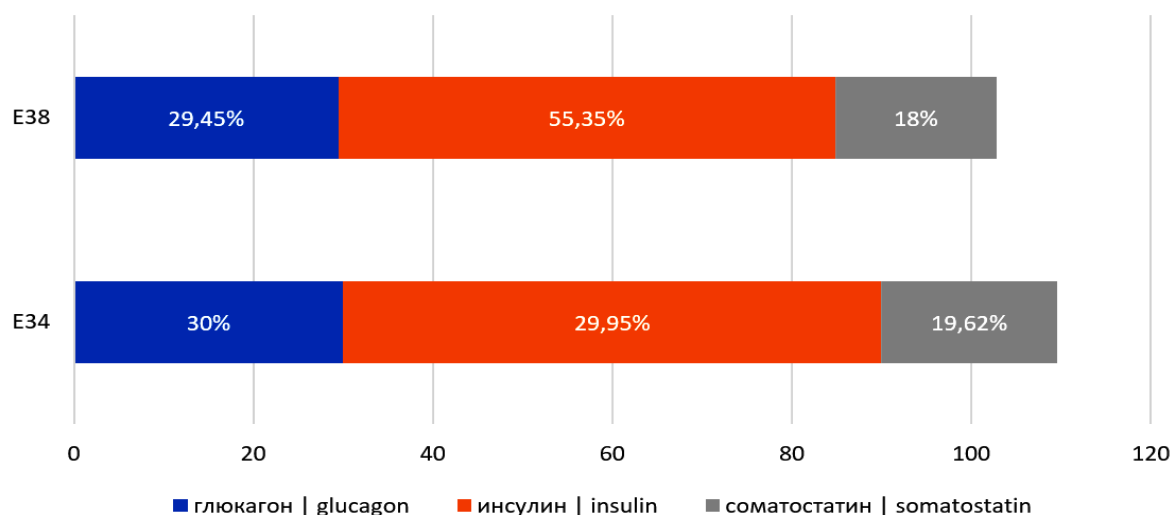


Рис. 4. Диаграмма долей различных эндокриноцитов в островках Лангерганса поджелудочной железы иглистых мышей *Acomys* на поздних этапах развития (Е – сутки гестации)

ме органа. На сроке E34 доля глюкагон-позитивных клеток в островке ПЖ составила $30 \pm 1,34\%$, на сроке E38 α -клетки занимают $29,45 \pm 1,56\%$ островка Лангерганса (рис. 4).

Первые инсулин-позитивные клетки выявлены на сроке E22 в паренхиме и в эпителии протоков формирующейся ПЖ (рис. 1D). До 24-х суток гестации в эпителии протоков ПЖ присутствуют инсулин-позитивные клетки. Между стадиями развития E22 и E28 в образующихся кластерах островков ПЖ β -клетки единичны и составляют наименее распространенную популяцию островковых клеток (рис. 2). К 34-м суткам пренатального развития количество β -клеток резко увеличивается: доля инсулин-позитивных клеток в островке Лангерганса на сроке E34 составляет $59,95 \pm 1,26\%$, на сроке E38 $55,35 \pm 1,13\%$ (рис. 4). В островках Лангерганса округлые β -клетки занимают практически всю центральную часть островка и располагаются группами, в виде ленты, или рассеяны по островку (рис. 3B).

Первые соматостатин-позитивные клетки, имеющие звездчатую форму, выявлены на стадии E19 в эпителии развивающихся протоков зачатка ПЖ (рис. 1B). На всех сроках гестации соматостатин-позитивные клетки имеют овальную, вытянутую или звездчатую формы. До стадии E28 в формирующихся кластерах эндокриноцитов δ -клетки занимают второе место по распространенности среди ост-

ровковых клеток (рис. 2). С 34-го дня гестации в островках Лангерганса δ -клетки расположены как в периферической, так и в центральной частях островков (рис. 3C), их доля составила $19,62 \pm 1,43\%$. На сроке E38 δ -клетки занимают $18 \pm 1,05\%$ островка ПЖ (рис. 4).

У иглистых мышей в процессе пренатального развития в ПЖ α - и δ -клетки появляются раньше, чем β -клетки островков Лангерганса. Суммарное количество эндокриноцитов в островке ПЖ, окрашенных отдельно на инсулин, глюкагон и соматостатин на сроке E34 составляет более ста процентов ($109,6\%$). Вероятно, на этом сроке развития существуют клетки, одновременно содержащие в цитоплазме два разных гормона. Локализация и морфология островковых эндокринных клеток ПЖ человека и иглистых мышей похожа [9-10]: в то время как большинство α - и β -клеток имеют округлую или ромбовидную форму, δ -клетки демонстрируют более сложную клеточную морфологию и имеют длинные нейритоподобные отростки. Эти отростки вступают в тесный контакт с α -клетками, β -клетками и другими δ -клетками, находящимися на некотором расстоянии от тела клетки, что позволяет создать разветвленную паракринную сеть [9-10].

Чаще всего используемой моделью изучения гисто- и органогенеза являются белые лабораторные мыши. Было показано, что у белых мышей и у человека фено-

тип и распределение эндокриноцитов в островках Лангерганса сходны [11-12], описано преобладание глюкагон-продуцирующих клеток на ранних стадиях развития ПЖ у белых лабораторных мышей [13].

В рамках нашего исследования было показано, что на ранних этапах развития ПЖ иглистой мыши глюкагон-позитивные клетки являются самой распространенной популяцией эндокриноцитов, что согласуется с ранее опубликованными данными исследований, проведенных на эмбрионах человека и лабораторной мыши [13-15]. Для объяснения данного факта было выдвинуто несколько гипотез. Согласно первой гипотезе α -клетки могут быть предшественниками β -клеток, так как во взрослой ПЖ α - и β -клетки могут трансдифференцироваться из одного типа клеток в другой в ответ на повреждение β -клеток [16-17], а в ходе развития первыми появляются α -клетки, которые рассматриваются как предшественники β -клеток [18-20]. Феномен транзитной коэкспрессии генов проглюкагона и инсулина обнаружена в ранних эндокринных клетках-предшественниках [20]. Одновременно нельзя исключить, что может существовать две популяции пренатальных α -клеток. Ранние глюкагон-позитивные клетки (на стадии E9,5) и зрелые α -клетки, которые появляются позднее на стадии E14,5 [21]. Ранние глюкагон-позитивные клетки могут быть предшественниками β -клеток. А поздние глюкагон-позитивные клетки дифференцируются в зрелые α -клетки. В то же время существует альтернативное мнение о том, что α - и β -клетки возникают независимо из разных источников и α -клетки не являются предшественниками β -клеток в процессе развития [22].

Согласно второй гипотезе, раннее появление в ПЖ глюкагон-продуцирующих клеток необходимо для морфогенеза островка и дифференцировки эндокриноцитов. Другими словами, глюкагон может регулировать дифференцировку и рост других эндокринных клеток эмбриональной ПЖ [23-25] через паракринные взаимодействия [26]. Рецепторы глюкагона обнаружены на α - и δ -клетках островков

ПЖ грызунов [27]. У β -клеток островков Лангерганса также есть рецептор глюкагона, через который регулируется секреция инсулина [21], то есть глюкагон может активировать β -клетки и увеличивать секрецию инсулина [28]. У нокаутных по рецептору глюкагона мышей увеличивается количество α - и δ -клеток и размеры α -клеток, имеющиеся в островках α -клетки демонстрируют эмбриональные характеристики с экспрессией PDX-1 и GLUT2 (маркеры незрелых α -клеток). В то же время наблюдается задержка появления инсулин-позитивных клеток и изменяется нормальное соотношение β - и не- β -клеток в островках ПЖ [29].

Паракринное влияние со стороны α -клеток может осуществляться не только посредством глюкагона, но и глюкагоноподобного пептида. Ген, кодирующий проглюкагон, кодирует большой прогормон-предшественник, содержащий пептид глюкагона и два дополнительных глюкагоноподобных пептида, ГПП-1 и ГПП-2. Известно, что α -клетки могут синтезировать ГПП-1 в условиях патологии [30-31]. Также есть данные, что про- α -клетки в эмбриональном периоде продуцируют ГПП-1 и экспрессируют рецептор ГПП-1 [32-33]. Предполагается, что продукция ГПП-1 α -клетками в период пренатального развития также способствует росту β -клеток, их выживанию, пролиферации и дифференцировке [20]. ГПП-1 необходим для придания β -клеткам островков ПЖ способности реагировать на глюкозу: ГПП-1 стимулирует транскрипцию гена проинсулина, синтез и выброс инсулина [30]. Также известно, что ГПП-1 усиливает пролиферацию β -клеток и неогенез β -клеток из протоковых клеток у грызунов путем активации экспрессии генов, кодирующих факторы транскрипции и участвующие в пролиферации и дифференцировке клеток (c-fos, c-jun, junB, zif-268, nur-77) [30]. ГПП-1 повышает устойчивость к повреждению β -клеток в экспериментальных моделях диабета *in vivo* [34].

В рамках нашего исследования было описано появление соматостатин-позитивных клеток на ранних сроках гестации, одновременно с глюкагон-позитивными клетками. Во многих иссле-

дованиях в процессе развития эндокринного аппарата ПЖ δ -клетки появляются позднее глюкагон- и инсулин-позитивных клеток [4, 35]. Однако есть данные и об одновременном появлении α -, β - и δ -клеток на ранних сроках у лабораторных мышей и человека [3, 13]. В настоящее время мало работ, демонстрирующих то, что δ -клетки – одни из первых эндокриноцитов в развивающейся ПЖ, и, следовательно, остается не изученной роль соматостатин-позитивных клеток в пренатальном периоде жизни. Доказано, что δ -клетки тормозят высвобождение инсулина и глюкагона клетками островков Лангерганса [36]. Мы предполагаем, что соматостатин совместно с ГПП-1 снижают секрецию глюкагона α -клетками во время ранних стадий пренатального развития.

Заключение. В нашей работе мы показали, что глюкагон- и соматостатин-позитивные клетки являются первыми

эндокриноцитами в ходе пренатального развития поджелудочной железы иглтистых мышцей. Кроме того, на ранних сроках пренатального развития количество α -клеток преобладает, и инсулин-позитивные клетки представляют наименее распространенную популяцию эндокринных клеток островков Лангерганса. Мы считаем, что результаты настоящей работы могут внести ясность в процессы дифференцировки эндокриноцитов островков Лангерганса поджелудочной железы человека. Также считаем актуальными дальнейшие исследования роли соматостатин-позитивных клеток в процессе гисто- и органогенеза поджелудочной железы.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы академического стратегического лидерства Казанского федерального университета (Приоритет-2030).

Литература

References

1. Grapin-Botton A, Kim YH. Pancreas organoid models of development and regeneration. *Development*. 2022;149(20):dev201004. <https://doi.org/10.1242/dev.201004>
2. Ma Z, Zhang X, Zhong W, et al. Deciphering early human pancreas development at the single-cell level. *Nat Commun*. 2023;14(1):5354. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40893-8>
3. Proshchina AE, Krivova YS, Barabanov VM, Saveliev SV. Pancreatic endocrine cell arrangement during human ontogeny. *Acta Histochem*. 2019;121(5):638-645. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2019.05.010>
4. Jennings RE, Berry AA, Kirkwood-Wilson R, et al. Development of the human pancreas from foregut to endocrine commitment. *Diabetes*. 2013;62(10):3514-3522. <https://doi.org/10.2337/db12-1479>
5. Kaligin MS, Gumerova AA, Titova MA, i dr. C-kit markyor stvolovykh kletok endokrinotsitov podzheludchnoy zhelezy cheloveka. *Morfologiya*. 2011;140(4):32-37. In Russian
6. Miretskaya EL. Biomeditsinskie issledovaniya na cheloveke: pravovye i moral'no-eticheskie problemy. *Yuridicheskaya nauka i praktika: Vestnik Nizhegorodskoy akademii MVD Rossii*. 2014;2(26):235-237. In Russian
7. Pinheiro G, Prata DF, Araújo IM, Tiscornia G. The African spiny mouse (*Acomys* spp.) as an emerging model for development and regeneration. *Lab Anim*. 2018;52(6):565-576. <https://doi.org/10.1177/0023677218769921>
8. Dickinson H, Walker DW, Cullen-McEwen L, et al. The spiny mouse (*Acomys cahirinus*) completes nephrogenesis before birth. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289(2):F273-9. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00400.2004>
9. Vieira E, Salehi A, Gylfe E. Glucose inhibits glucagon secretion by a direct effect on mouse pancreatic alpha cells. *Diabetologia*. 2007;50(2):370-379. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0511-1>
10. Brereton MF, Vergari E, Zhang Q, Clark A. Alpha-, Delta- and PP-cells: Are They the Architectural Cornerstones of Islet Structure and Coordination? *J Histochem Cytochem*. 2015;63(8):575-591. <https://doi.org/10.1369/0022155415583535>
11. Steiner DJ, Kim A, Miller K, Hara M. Pancreatic islet plasticity: interspecies comparison of islet architecture and composition. *Islets*. 2010;2(3):135-145. <https://doi.org/10.4161/isl.2.3.11815>
12. Kilimnik G, Zhao B, Jo J, et al. Altered islet composition and disproportionate loss of large islets in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2011;6(11):e27445. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027445>
13. Herrera PL, Huarte J, Sanvito F, et al. Embryogenesis of the murine endocrine pancreas; early expression of pancreatic polypeptide gene. *Development*. 1991;113(4):1257-1265. <https://doi.org/10.1242/dev.113.4.1257>
14. Pan FC, Wright C. Pancreas organogenesis: from bud to plexus to gland. *Dev Dyn*. 2011;240(3):530-565. <https://doi.org/10.1002/dvdy.22584>
15. Larsson LI. On the development of the islets of Langerhans. *Microsc Res Tech*. 1998;43(4):284-291. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0029\(19981115\)43:4<284::AID-JEMT2>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0029(19981115)43:4<284::AID-JEMT2>3.0.CO;2-0)
16. Collombat P, Xu X, Heimberg H, Mansouri A. Pancreatic beta-cells: from generation to regeneration. *Semin Cell Dev Biol*. 2010;21(8):838-844. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2010.07.007>
17. Talchai C, Xuan S, Lin HV, et al. Pancreatic β cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic β cell failure. *Cell*. 2012;150(6):1223-1234. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.07.029>
18. Proshchina A, Krivova Yu, Gurevich L, et al. 2153-P: PDX1- and Nkx6.1-Immunonegative β Cells in the Developing Human Pancreas. *Diabetes*. 2019;68(1):2153-P. <https://doi.org/10.2337/db19-2153-P>
19. Proshchina AE, Krivova JuS, Otluga DA i dr. Osobennosti raspredeleniya transkriptsionnogo faktora Pdx1 v kletkakh podzheludchnoy zhelezy v prenatal'nom razviti cheloveka. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*. 2019;8(1):32-38. In Russian. <https://doi.org/10.31088/2226-5988-2019-29-1-32-38>
20. Habener JF, Stanojevic V. α -cell role in β -cell generation and regeneration. *Islets*. 2012;4(3):188-198. <https://doi.org/10.4161/isl.20500>

21. Collombat P, Mansouri A, Hecksher-Sorensen J, et al. Opposing actions of Arx and Pax4 in endocrine pancreas development. *Genes Dev.* 2003;17(20):2591-25603. <https://doi.org/10.1101/gad.269003>
22. Herrera PL. Adult insulin- and glucagon-producing cells differentiate from two independent cell lineages. *Development.* 2000;127(11):2317-2322. <https://doi.org/10.1242/dev.127.11.2317>
23. Prasadani K, Shiota C, Xiangwei X, et al. A synopsis of factors regulating beta cell development and beta cell mass. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(19):3623-3637. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2231-0>
24. Ul'yanovskaja S.A. Prenatal'ny i ranny postnatal'ny morfogenez podzheludochnoy zhelezy cheloveka. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2013;9(3):530-534. In Russian
25. Ye L, Robertson MA, Hesselton D, et al. Glucagon is essential for alpha cell transdifferentiation and beta cell neogenesis. *Development.* 2015;142(8):1407-1417. <https://doi.org/10.1242/dev.117911>
26. Houghton CL, Gawriluk TR, Seifert AW. The Biology and Husbandry of the African Spiny Mouse (*Acomys cahirinus*) and the Research Uses of a Laboratory Colony. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2016;55(1):9-17
27. Gelling RW, Du XQ, Dichmann DS, et al. Lower blood glucose, hyperglucagonemia, and pancreatic alpha cell hyperplasia in glucagon receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(3):1438-1443. <https://doi.org/10.1073/pnas.0237106100>
28. Gu W, Yan H, Winters KA, et al. Long-term inhibition of the glucagon receptor with a monoclonal antibody in mice causes sustained improvement in glycemic control, with reversible alpha-cell hyperplasia and hyperglucagonemia. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;331(3):871-881. <https://doi.org/10.1124/jpet.109.157685>
29. Vuguin PM, Kedeas MH, Cui L, et al. Ablation of the glucagon receptor gene increases fetal lethality and produces alterations in islet development and maturation. *Endocrinology.* 2006;147(9):3995-4006. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1410>
30. Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev.* 1999;20(6):876-913. <https://doi.org/10.1210/edrv.20.6.0385>
31. Lovshin JA, Drucker DJ. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(5):262-269. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.48>
32. Wilson ME, Kalamaras JA, German MS. Expression pattern of IAPP and prohormone convertase 1/3 reveals a distinctive set of endocrine cells in the embryonic pancreas. *Mech Dev.* 2002;115(1-2):171-176. [https://doi.org/10.1016/s0925-4773\(02\)00118-1](https://doi.org/10.1016/s0925-4773(02)00118-1)
33. Kedeas MH, Guz Y, Vuguin PM, et al. Nestin expression in pancreatic endocrine and exocrine cells of mice lacking glucagon signaling. *Dev Dyn.* 2007;236(4):1126-1133. <https://doi.org/10.1002/dvdy.21112>
34. Brubaker PL, Drucker DJ. Minireview: Glucagon-like peptides regulate cell proliferation and apoptosis in the pancreas, gut, and central nervous system. *Endocrinology.* 2004;145(6):2653-2659. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0015>
35. Heller RS, Jenny M, Collombat P, et al. Genetic determinants of pancreatic epsilon-cell development. *Dev Biol.* 2005;286(1):217-224. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2005.06.041>
36. Hauge-Evans AC, King AJ, Carmignac D, et al. Somatostatin secreted by islet delta-cells fulfills multiple roles as a paracrine regulator of islet function. *Diabetes.* 2009;58(2):403-411. <https://doi.org/10.2337/db08-0792>

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

The authors declare that they have no conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Султанова Кадрия Наилевна, старший преподаватель кафедры морфологии и общей патологии, Казанский федеральный университет, Казань, Россия; **e-mail:** kasana555_07@mail.ru

Неофитов Илья Сергеевич, лаборант-исследователь кафедры морфологии и общей патологии, Казанский федеральный университет, Казань, Россия; **e-mail:** ilya.neofitov.00@mail.ru

Титова Ангелина Андреевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры морфологии и общей патологии, Казанский федеральный университет, Казань, Россия; **e-mail:** anjerika@list.ru

Билиялов Айрат Ильдарович, старший преподаватель кафедры морфологии и общей патологии, Казанский федеральный университет, Казань, Россия; **e-mail:** bilyalovair@yandex.ru

Урсан Роман Викторович, старший преподаватель кафедры морфологии и общей патологии, Казанский федеральный университет, Казань, Россия; **e-mail:** roman.ursan@gmail.com

Андреева Дина Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры морфологии и общей патологии, Казанский федеральный университет, Казань, Россия; **e-mail:** goober@mail.ru

Калигин Максим Сергеевич, доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры морфологии и общей патологии, Казанский федеральный университет, Казань, Россия; **e-mail:** mfkaligin@mail.ru

Киясов Андрей Павлович, доктор медицинских наук, профессор, директор института фундаментальной медицины и биологии, Казанский федеральный университет, Казань, Россия; **e-mail:** kiassov@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Kadriya N. Sultanova, Senior Lecturer of the Department of Morphology and General Pathology of the Kazan Federal University, Kazan, Russia; **e-mail:** kasana555_07@mail.ru

Il'ya S. Neofitov, Laboratory Assistant-Researcher of the Department of Morphology and General Pathology of the Kazan Federal University, Kazan, Russia; **e-mail:** ilya.neofitov.00@mail.ru

Angelina A. Titova, Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer of the Department of Morphology and General Pathology of the Kazan Federal University, Kazan, Russia; **e-mail:** anjerika@list.ru

Ayrat I. Bilyalov, Senior Lecturer of the Department of Morphology and General Pathology of the Kazan Federal University, Kazan, Russia; **e-mail:** bilyalovair@yandex.ru

Roman V. Ursan, Senior Lecturer of the Department of Morphology and General Pathology of the Kazan Federal University, Kazan, Russia; **e-mail:** roman.ursan@gmail.com

Dina I. Andreeva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Morphology and General Pathology of the Kazan Federal University, Kazan, Russia; **e-mail:** goober@mail.ru

Maksim S. Kaligin, Docent, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Morphology and General Pathology of the Kazan Federal University, Kazan, Russia; **e-mail:** mfkaligin@mail.ru

Andrey P. Kiyasov, Professor, Doctor of Medical Sciences, Director of the Institute of Fundamental Medicine and Biology of the Kazan Federal University, Kazan, Russia; **e-mail:** kiassov@mail.ru