

Использование стволовых клеток и 3D-биопринти островков поджелудочной железы в лечении сахарного диабета 1-го типа: история проблемы и перспективы

С.В. Булгакова[✉], osteoporosis63@gmail.com, Ю.А. Долгих, Е.В. Тренева, Л.А. Шаронова, О.В. Косарева, Д.П. Курмаев

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Сахарный диабет (СД) 1-го типа является заболеванием, которое проявляется гипергликемией вследствие абсолютного дефицита инсулина, причиной которого является аутоиммунная деструкция β -клеток, продуцирующих инсулин. Заболевание возникает в молодом возрасте, характеризуется лабильным течением, склонностью к кетоацидозу и приводит к развитию сосудистых осложнений, которые способствуют инвалидизации и ранней смертности больных. На сегодняшний день инсулинотерапия является единственным методом лечения СД1. Однако данный метод лечения несовершенен. Пациентам необходимо корректировать питание, проводить частый контроль гликемии и многократные инъекции инсулина. В связи с этим продолжается поиск более эффективных методов лечения СД1. Перспективным представляется трансформация стволовых клеток как потенциального источника α - и β -клеток и их пересадка пациенту. Однако недостаточно просто получить α - и β -клетки из любых стволовых клеток – важную роль играет взаимодействие между клетками островков поджелудочной железы. В настоящее время предпринимаются попытки разработать функциональные *in vitro* модели панкреатических островков, в которых клеточное микроокружение было бы полностью сохранено. Продемонстрирована возможность культивирования и мониторинга клеток в проницаемой трехмерной среде. Объединение разных типов клеток друг с другом в биологически подходящих белковых гидрогелях позволяет формировать пространственные тканевые системы. Также важна микроваскуляризация клеток, что имеет решающее значение для адекватного гомеостаза глюкозы. 3D-биопринт может помочь обеспечить правильное распределение клеток в каркасе и способствовать уменьшению гипоксии за счет васкуляризации. Технология 3D-биопринти позволит решить проблемы создания естественной среды для островков поджелудочной железы с внеклеточным матриксом и сосудистой сетью, поскольку такая технология поможет создавать органы в полностью контролируемых условиях *in vitro*. Однако данная технология еще только развивается и требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

Ключевые слова: биоинженерия, β -клетки, трансплантация, искусственные островки, микроваскуляризация

Для цитирования: Булгакова С.В., Долгих Ю.А., Тренева Е.В., Шаронова Л.А., Косарева О.В., Курмаев Д.П. Использование стволовых клеток и 3D-биопринти островков поджелудочной железы в лечении сахарного диабета 1-го типа: история проблемы и перспективы. *Медицинский совет.* 2023;17(9):67–73. <https://doi.org/10.21518/ms2023-155>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of stem cells and 3D bioprinting of pancreatic islets in the treatment of type 1 diabetes mellitus: history and perspectives

Svetlana V. Bulgakova[✉], osteoporosis63@gmail.com, Yulia A. Dolgikh, Ekaterina V. Treneva, Lyudmila A. Sharonova,

Olga V. Kosareva, Dmitriy P. Kurmaev

Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Type 1 diabetes mellitus (DM) is a disease characterized by hyperglycemia due to an absolute insulin deficiency caused by autoimmune destruction of insulin-producing β -cells. The disease occurs at a young age, is characterized by a labile course, a tendency to ketoacidosis and leads to the development of vascular complications that contribute to disability and early death of patients. To date, insulin therapy is the only treatment for type 1 diabetes. However, this method of treatment is not perfect. Patients need to adjust their diet, conduct frequent glycemic control and multiple injections of insulin. In this regard, the search for more effective methods of treating type 1 diabetes continues. The transformation of stem cells as a potential source of α - and β -cells and their transplantation to the patient seems promising. However, it is not enough to simply obtain α - and β -cells from any stem cell. An important role is played by the interaction between the cells of the pancreatic islets. Currently, attempts are being made to develop functional *in vitro* models of pancreatic islets in which the cellular microenvironment would be completely preserved. The possibility of culturing and monitoring cells in a permeable three-dimensional microenvironment has been demonstrated. Combining different types of cells with each other in biologically suitable protein hydrogels allows the formation of spatial tissue systems. Cell microvascularization is also important, which is critical for adequate glucose homeostasis. 3D bioprinting can help ensure proper cell distribution in the scaffold and help reduce hypoxia through vascularization. 3D bioprinting technology will solve the problems of creating a natural environment for pancreatic islets with extracellular matrix and vasculature, since this technology will help to create organs in fully controlled conditions *in vitro*. However, this technology is still developing and further research is required in this direction.

Keywords: bioengineering, β -cells, transplantation, artificial islets, microvascularization

For citation: Bulgakova S.V., Dolgikh Yu.A., Treneva E.V., Sharonova L.A., Kosareva O.V., Kurmaev D.P. The use of stem cells and 3D bioprinting of pancreatic islets in the treatment of type 1 diabetes mellitus: history and perspectives. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(9):67–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-155>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 1-го типа – заболевание, характеризующееся гипергликемией вследствие абсолютного дефицита инсулина. На начало 2021 г. в Российской Федерации численность лиц с данной патологией составила 265,4 тыс. человек [1]. В большинстве случаев причиной данного типа диабета является аутоиммунная деструкция β -клеток, продуцирующих инсулин. Эти клетки расположены в островках Лангерганса поджелудочной железы [2]. Данное заболевание манифестирует, как правило, в молодом возрасте, характеризуется лабильным течением и склонностью к кетоацидозу. Основной проблемой таких пациентов является развитие сосудистых осложнений СД, которые приводят к инвалидизации и ранней смертности больных. Для снижения риска развития диабетических осложнений важным является достижение компенсации показателей углеводного обмена.

ЭВОЛЮЦИЯ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ СД 1-ГО ТИПА

СД1 долгое время оставался смертельным заболеванием. Важным этапом борьбы с этой патологией стало открытие инсулина. Это сделали в 1921 г. ученые Фредерик Бантинг и Чарльз Бест при поддержке Джона Маклеода и Джеймса Коллипа. А уже в январе 1922 г. инсулин впервые был экспериментально введен мальчику 14 лет, страдающему СД1, с положительным эффектом [3]. За это открытие Бантинг и профессор Маклеод в том же году получили Нобелевскую премию. Это событие кардинально изменило отношение к диабету, который уже перестал быть приговором для пациентов, а инсулинотерапия стала использоваться как для лечения пациентов с этой патологией. Препараты инсулина с тех пор неоднократно совершенствовались, и в настоящее время на фармацевтическом рынке известно множество препаратов инсулина, различных по методике получения и по длительности действия. В середине 90-х гг. XX в. в клинической практике стали активно использоваться инсулиновые помпы. Это небольшие устройства, которые обеспечивают непрерывную подкожную инфузию инсулина ультракороткого действия. Внедрение этого типа устройств избавило больных СД1 от необходимости частых инъекций [4]. В настоящее время существуют различные модели инсулиновых помп с достаточно высокими техническими характеристиками. Однако, несмотря на это, пациентам все равно приходится корректировать питание, проводить частый контроль гликемии, менять места введения катетера для помпы. Также существуют риски гипер- и гипогликемии, кетоацидоза, развития сосудистых осложнений. В связи с этим продолжается поиск более эффективных методов лечения этого заболевания.

Предполагается, что успешным методом лечения пациентов с СД1 может являться трансплантация всей поджелудочной железы или ее изолированных островков. Хотя трансплантация поджелудочной железы может дать хорошие долгосрочные результаты у некоторых пациентов, это лечение сопряжено с риском серьезных послеоперационных осложнений, таких как острое отторжение трансплантата и инфекции [5–7]. Трансплантация поджелудочной железы может быть использована у более молодых пациентов с меньшим количеством сердечно-сосудистых осложнений. Тем больным, у которых более высокий уровень сердечно-сосудистых заболеваний, предпочтительнее использовать трансплантацию островков, но эта процедура в настоящее время обсуждается.

Существует необходимость разработки метода, столь же эффективного, как трансплантация поджелудочной железы, но с низкой частотой осложнений, чтобы получить орган с внеклеточным матриксом и сосудистой сетью вокруг островков, но не такой сложный, как в нативной поджелудочной железе. Другой важной задачей является поиск источника островков (как минимум α - и β -клеток) для трансплантации без использования донорских органов, желательно с собственными клетками пациентов. Это также может помочь уменьшить или даже исключить потребность в приеме иммунодепрессантов. Большой интерес вызывает трансформация стволовых клеток как потенциального источника α - и β -клеток, что представляется весьма перспективным. Кроме того, все больший интерес вызывают стволовые клетки с абляцией HLA-комплекса, поскольку они дают возможность конструировать универсальные клеточные линии, которые можно применять для любого пациента без необходимости иммуносупрессии [8].

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ И ИХ ВИДЫ

Первые успешные изолированные и культивированные эмбриональные стволовые клетки мыши (1981 г.) и человека (1998 г.) стали важными вехами в области культивирования клеток и тканевой инженерии [9–12]. Стволовые клетки характеризуются способностью трансформироваться в любой конкретный тип клеток всех трех зародышевых слоев (эктодерму, энтодерму или мезодерму) и высокой скоростью пролиферации, что теоретически делает их неограниченным источником клеток любого типа [13, 14].

Одним из видов стволовых клеток являются эмбриональные стволовые клетки (ЭСК). Однако их применение имеет этические проблемы из-за человеческого происхождения [15–17]. Кроме того, данный вид стволовых клеток не может быть получен от пациента (это возможно только для пациентов, рожденных с помощью методов экстракорпорального оплодотворения), их можно

трансплантировать только в виде аллотрансплантата, что предполагает подавление иммунной системы хозяина.

Поэтому перспективным представляется использование популяции клеток, сохраняющих плюри- или мультипотентность, которые обнаруживаются во взрослых тканях или органах, таких, например, как костный мозг, обонятельная слизистая оболочка или молочная железа [18–20]. Они располагаются в специфических нишах с микроокружением, позволяющим им сохранять недифференцированное состояние и замещать поврежденные или умирающие специализированные клетки конкретной ткани [21]. Одними из наиболее распространенных и используемых взрослых стволовых клеток являются мезенхимальные стволовые клетки (МСК) – веретенообразные клетки, изначально взятые как фибробласты [22] с экспрессированным набором специфических поверхностных белковых маркеров [23], встречающиеся, среди прочего, в жировой ткани [24], пуповине или пульпе зуба. МСК можно получить непосредственно от больного, поэтому ретрансплантированные клетки будут обладать полной гистосовместимостью. МСК способны дифференцироваться в хондроциты, остеобласты, нейроны, миоциты и кардиомиоциты, гепатоциты и адипоциты, поэтому их применение ограничено [25]. Тем не менее недавние работы предполагают роль МСК в регенерации тканей путем модуляции иммунной системы и стимуляции ангиогенеза [26–29]. Продолжаются работы по более широкому их применению, в т. ч. и для получения β -клеток, происходящих из МСК [30, 31].

В настоящее время тестируются три подхода к применению МСК для лечения СД1. Первый подход заключается в использовании клеток, полученных из МСК, которые будут способны продуцировать инсулин и, таким образом, приводить к нормогликемии. Есть целый ряд работ, которые показывают, что клетки, продуцирующие инсулин, могут быть получены из МСК [30–33]. Тем не менее есть предположение, что результаты, представленные в этих исследованиях, необъективны из-за того, что оценивалась только концентрация инсулина, а С-пептид не определялся. Только в исследовании K. Prabakar et al. уровень С-пептида был повышен после стимуляции глюкозой *in vitro* [30]. Важной проблемой является также функциональность полученных клеток. Эти клетки способны к секреции инсулина, проявляют экспрессию транскрипционных факторов поджелудочной железы, но при этом не являются полностью зрелыми β -клетками, поэтому их способность восстанавливать показатели углеводного обмена ограничена.

Второй подход заключается в использовании недифференцированных МСК для получения β -клеток путем прямой трансдифференцировки *in vivo* после трансплантации, но этот подход практически не изучен [34–36]. Несмотря на это, было проведено два клинических испытания, в которых клетки-предшественники поджелудочной железы, полученные из МСК, сгенерированные *in vitro*, созревали в β -клетки после трансплантации [37, 38]. Результат был весьма многообещающим. Было получено увеличение количества С-пептида в сыворотке и улучшенные значения HbA1c.

Третий подход к использованию МСК в лечении СД1 заключается в использовании недифференцированных МСК для поддержания здоровья и выживания островков Лангерганса [39–41]. Существует несколько потенциальных механизмов, с помощью которых МСК могут работать, например, уменьшение воспаления, секреция факторов роста и защита от гипоксии [42–44].

Существует предположение, что взрослые стволовые клетки могут быть получены из самой поджелудочной железы. Было замечено, что экзокринные клетки этого органа, такие как эпителиальные клетки протоков и ацинарные клетки, обладают потенциалом дифференцировки и могут рассматриваться как клетки-предшественники поджелудочной железы. Трансдифференцировка протоковых или ацинарных клеток может быть потенциальным источником β -клеток для лечения СД1. Трансдифференцировка α -клеток в продуцирующие инсулин β -клетки была описана у мышей, у которых β -клетки были удалены [45, 46]. Также было показано, что клетки, продуцирующие инсулин, могут быть получены из протоковых клеток взрослого организма при обработке глюкагоноподобным пептидом 1 (ГПП-1) [47].

Еще одним источником β -клеток могут быть индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (иПСК). Это репрограммированные дифференцированные клетки, которые приобретают характеристики эмбриональных стволовых клеток. Впервые иПСК мыши были получены в 2006 г. K. Takahashi, S. Yamanaka [48]. Поскольку иПСК можно получить из клеток любого типа, эти клетки представляют большой интерес как теоретически неограниченные источники стволовых клеток. ИПСК человека, полученные из легкодоступных источников клеток, таких как кожный трансплантат [49], периферическая кровь [50] или моча [51], могут рассматриваться как выгодная альтернатива стволовым клеткам, применяемым в регенеративной медицине, благодаря минимально инвазивному сбору от пациента и ауто трансплантату без иммуномодуляции. Более того, терапия на основе ИПСК не ставит этических вопросов относительно источника стволовых клеток.

ИММУННЫЕ АСПЕКТЫ СД 1-ГО ТИПА И ВОЗМОЖНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ТЕРАПИИ

Ряд работ указывает на нарушение экспрессии системы человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) у пациентов с СД1 [52, 53]. HLA, или главный комплекс гистосовместимости, представляет собой группу поверхностных белков, играющих ключевую роль в правильном распознавании антигенов различными типами лимфоцитов Т. Все гены, кодирующие HLA, расположены на хромосоме-6 и являются высокополиморфными [54, 55]. Однако определенные комбинации HLA коррелируют с более высоким риском появления аутоиммунных заболеваний, в т. ч. и СД1 [56]. В связи с этим подход к лечению СД1, основанный на замещении β -клеток, должен решать проблему иммунного барьера, связанную с тем, будет ли пациент получать β -клетки, полученные из стволовых клеток, в виде ауто- или аллотрансплантата. В первом

случае также будет присутствовать нарушение экспрессии HLA, что приведет к возобновлению аутоагрессии. Во втором случае потребуются иммуносупрессия для предотвращения отторжения трансплантата. Многообещающим решением для обоих сценариев было бы сделать трансплантированные клетки иммунологически инертными. В работах многих групп исследователей предполагалось, что такой эффект возможен при инактивации генов HLA в интересующих клетках. Также активно изучались два подхода, основанные на инактивации генов B2M и CIITA [57–59]. Ген B2M кодирует β -2-микроглобулин, белок, который образует гетеродимеры с белками HLA класса I, присутствующими на поверхности почти всех ядерных клеток в организме и отвечающими за презентацию внутриклеточных антигенов [54, 60]. Ген CIITA кодирует фактор транскрипции, который активирует экспрессию белков HLA класса II, презентующих внеклеточные антигены и стимулирующих косвенно специфические В-лимфоциты, продуцирующие антитела [54, 61, 62]. Таким образом, инактивация генов B2M и CIITA приводит к отключению почти всех белков HLA в клетке. Однако некоторые из опубликованных результатов привели к заключению, что инактивации одних только белков HLA недостаточно. Помимо презентации антигена, иммунная система отличает собственные клетки хозяина от «захватчиков» по наличию на их поверхности определенных белковых маркеров. Интересным инструментом для создания универсальных линий стволовых клеток является редактирование генома с помощью системы CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) / Cas9 (CRISPR-ассоциированный белок 9). Первая попытка абляции HLA класса I с применением CRISPR/Cas9 была предпринята в гемопоэтических стволовых клетках [58]. CRISPR/Cas9 также использовался для нокаута HLA-B в иПСК, что приводило к лучшей иммуносовместимости и, что важно, сохраняло способность к дифференцировке [63]. Такой подход может быть применен при лечении СД1. Однако возникает вопрос долгосрочной безопасности такой терапии, учитывая возможность генетических и эпигенетических аномалий, а также онкогенность трансплантированных клеток [64].

ИСКУССТВЕННЫЕ ОСТРОВКИ И 3D-БИОПЕЧАТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СД 1-ГО ТИПА

Для лечения больных с СД1 недостаточно просто получить α - и β -клетки из любых стволовых клеток. По данным ряда авторов, важную роль в правильной реакции на стимуляцию глюкозой играет взаимодействие между клетками островков поджелудочной железы [65–67]. Клетки внутри трехмерной структуры намного лучше реагировали на изменение уровня глюкозы. В настоящее время предпринимаются попытки разработать функциональные *in vitro* модели панкреатических островков, в которых клеточное микроокружение было бы полностью сохранено [68–70]. Продемонстрирована возможность культивирования и мониторинга клеток в проницаемой

трехмерной среде. Объединение разных типов клеток друг с другом в биологически подходящих белковых гидрогелях позволяет формировать пространственные тканевые системы. В таких моделях клетки взаимодействуют друг с другом и белковый гидрогель, который является их барьером, также является представлением их нативной среды [71]. Кроме того, важна микроваскуляризация клеток, что имеет решающее значение для адекватного гомеостаза глюкозы [72, 73]. Для инкапсуляции клеток могут быть использованы различные методы. Ранее традиционные методы инкапсуляции приводили к диффузионным ограничениям, обусловленным размером капсουλ (диаметр 600–1000 мкм), что способствовало центральной гипоксии и задержке секреции инсулина в ответ на глюкозу. Более того, большой объем инкапсулированных клеток не позволяет имплантировать их в места, которые могут быть более благоприятными для приживания островковых клеток. Для решения этих проблем A. Tomei et al. в 2014 г. разработали метод инкапсуляции, который обеспечивает конформное покрытие островков с помощью микрофлюидики и минимизирует размер капсулы и объем трансплантата. Конформное покрытие позволяет полностью инкапсулировать островки тонким (несколько десятков микрон) непрерывным слоем гидрогеля. Как *in vitro*, так и *in vivo* в сингенных мышинных моделях трансплантации островков функция островков с конформным покрытием не нарушалась инкапсуляцией и была сравнима с таковой у неинкапсулированных островков. Авторы также продемонстрировали, что структурная поддержка, обеспечиваемая материалами покрытия, защищает островки от потери функции, которую испытывают непокрытые островки во время культивирования *ex vivo* [74]. Важным аспектом технологического процесса является возможность оптимизации параметров инкапсуляции (толщина оболочки, пористость гидрогеля), которые могут быть изменены с точки зрения селективной проницаемости, а также размера продуцируемого микрооргана и количества клеток, что чрезвычайно важно при попытке создать микроваскуляризацию [68, 75]. 3D-биопечать может помочь преодолеть некоторые из этих препятствий благодаря правильному распределению клеток в каркасе и уменьшению гипоксии за счет васкуляризации [76].

Кроме того, технология 3D-биопечати позволит решить проблемы создания естественной среды для островков поджелудочной железы с внеклеточным матриксом и сосудистой сетью, поскольку такая технология поможет создавать органы в полностью контролируемых условиях *in vitro*. Благодаря этому можно производить биопечать жизнеспособными клетками, полученными из клеточных культур. Первым важным аспектом при этом является выбор правильного метода биопечати. Наиболее популярными в области тканевой инженерии в настоящее время являются методы, основанные на экструзии и стереолитографии [77]. Другими важными аспектами являются концентрация клеток в биочернилах и надлежащие условия биопечати, такие как давление, скорость печати или метод сшивания [77]. В настоящее время опубликовано не так много работ, описывающих

применение 3D-биопринтера для лечения СД1. G. Marchioli et al. в 2015 г. успешно использовали линию β -клеток для печати в разработанном 3D-каркасе с применением био-чернил на основе альгината [78]. Позже в исследовании S. Duin et al. инкапсуляция островков сочеталась с трехмерной экструзионной биопринтером методом аддитивного производства, который позволяет изготавливать трехмерные структуры с точной геометрией для производства макропористых гидрогелевых конструкций со встроенными островками. Использование пригодной для построения гидрогелевой смеси, состоящей из клинически одобренного сверхчистого альгината и метилцеллюлозы (Alg/MC), дает возможность инкапсулировать островки поджелудочной железы в макропористые трехмерные гидрогелевые конструкции определенной геометрии, сохраняя при этом их жизнеспособность, морфологию и функциональность. Диффузия глюкозы и инсулина в гидрогеле Alg/MC сравнима с диффузией в простом альгинате. Встроенные островки непрерывно продуцировали инсулин и глюкагон на протяжении всего наблюдения и реагировали на стимуляцию глюкозой, хотя и в меньшей степени, чем контрольные островки [79]. В 2019 г. польская группа ученых под руководством M. Wszola заявили, что им удалось напечатать бионическую поджелудочную железу с полной сосудистой сетью, используя панкреатические островки, биочернила

с внеклеточным матриксом и эндотелиальные клетки. Островки внутри полученной бионической поджелудочной железы оказались жизнеспособными¹.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, биоинженерия мягких тканей в будущем может решить проблему нехватки органов для трансплантации. В настоящее время активно развиваются технологии 3D-биопринтера с применением α - и β -клеток, островков поджелудочной железы или всей поджелудочной железы, напечатанной на биопринтере, для лечения СД1. В будущем универсальные α - и β -клетки, полученные из стволовых клеток, могут стать источником клеток для 3D-биопринтера поджелудочной железы. Такой искусственный орган можно было бы трансплантировать любому больному СД1 без необходимости проведения иммуносупрессивной терапии, что может быть эффективным решением для лечения СД1. Однако еще не все вопросы решены для активного внедрения данной технологии и требуются дальнейшие исследования в этом направлении. 

Поступила / Received 28.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 27.02.2023

Принята в печать / Accepted 15.03.2023

¹ Войташинский Э. Польские ученые напечатали первую в мире бионическую поджелудочную железу с сосудами. *Хабр*. 2019. 24 марта. Режим доступа: <https://habr.com/ru/articles/445020>.

Список литературы / References

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204–221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Викулова О.К., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2021;24(1 Suppl.):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Mokrysheva N.G., Vikulova O.K., Galstyan G.R. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 10th ed. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(1 Suppl.):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Аметов А.С., Пуговкина Я.В., Вовк П.С. Инсулинотерапия – история успеха дилкой в век. Фокус на базальный инсулин. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2021;10(1):26–33. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-1-26-33>.
- Ametov A.S., Pugovkina Ya.V., Vovk P.S. Insulin therapy is a century-long success story. Focus on basal insulin. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2021;10(1):26–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-1-26-33>.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan D.M., Genuth S., Lachin J., Cleary P., Crofford O., Davis M. et al. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977–986. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.
- Kawecki D., Kwiatkowski A., Michalak G., Sawicka-Grzelak A., Mlynarczyk A., Sokol-Leszczynska B. et al. Etiologic Agents of Bacteremia in the Early Period After Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2009;41(8):3151–3153. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.07.064>.
- Michalak G., Kwiatkowski A., Bieniasz J., Meszaros J., Czerwinski J., Wszola M. et al. Infectious Complications after Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37(3):3560–3563. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.09.078>.
- Michalak G., Kwiatkowski A., Czerwinski J., Chmura A., Wszola M., Nosek R. et al. Surgical Complications of Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation: A 16-Year-Experience at One Center. *Transplant Proc*. 2005;37(8):3555–3557. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.09.077>.
- Ye Q., Sung T.C., Yang J.M., Ling Q.D., He Y., Higuchi A. Generation of Universal and Hypoimmunogenic Human Pluripotent Stem Cells. *Cell Prolif*. 2020;53(12):1–11. <https://doi.org/10.1111/cpr.12946>.
- Martin G.R. Isolation of a Pluripotent Cell Line from Early Mouse Embryos Cultured in Medium Conditioned by Teratocarcinoma Stem Cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981;78(12):7634–7638. <https://doi.org/10.1073/pnas.78.12.7634>.
- Evans M.J., Kaufman M.H. Establishment in Culture of Pluripotential Cells from Mouse Embryos. *Nature*. 1981;292:154–156. Available at: <https://www.nature.com/articles/292154a0>.
- Thomson J.A. Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts. *Science*. 1998;282(5391):1145–1147. <https://doi.org/10.1126/science.282.5391.1145>.
- Singh V.K., Kalsan M., Kumar N., Saini A., Chandra R. Induced Pluripotent Stem Cells: Applications in Regenerative Medicine, Disease Modeling, and Drug Discovery. *Front Cell Dev Biol*. 2015;3:2. <https://doi.org/10.3389/fcell.2015.00002>.
- Yang J., Liu H., Sun H., Wang Z., Zhang R., Liu Y. et al. Construction of Induced Pluripotent Stem Cell Line (ZU0017-A) from the Fibroblast Cells of a Female Patient with CACNA1A Mutation by Unintegrated Reprogramming Approach. *Stem Cell Res*. 2020;48:101946. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2020.101946>.
- Wobus A.M., Boheler K.R. Embryonic Stem Cells: Prospects for Developmental Biology and Cell Therapy. *Physiol Rev*. 2005;85(2):635–678. <https://doi.org/10.1152/physrev.00054.2003>.
- Klimanskaya I., Chung Y., Becker S., Lu S.J., Lanza R. Human Embryonic Stem Cell Lines Derived from Single Blastomeres. *Nature*. 2006;444(7118):481–485. <https://doi.org/10.1038/nature05142>.
- Baylis F. Human Embryonic Stem Cell Lines: The Ethics of Derivation. *J Obstet Gynaecol Can*. 2002;24(2):159–163. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)30297-3](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)30297-3).
- Hovatta O., Stojkovic M., Nogueira M., Varela-Nieto I. European Scientific, Ethical, and Legal Issues on Human Stem Cell Research and Regenerative Medicine. *Stem Cells*. 2010;28(6):1005–1007. <https://doi.org/10.1002/stem.436>.
- Harrison D.E., Stone M., Astle C.M. Effects of Transplantation on the Primitive Immunohematopoietic Stem Cell. *J Exp Med*. 1990;172(2):431–437. <https://doi.org/10.1084/jem.172.2.431>.
- Murrell W., Féron F., Wetzig A., Cameron N., Splatt K., Bellette B. et al. Multipotent Stem Cells from Adult Olfactory Mucosa. *Dev Dyn*. 2005;233(2):496–515. <https://doi.org/10.1002/dvdy.20360>.
- Liu S., Dontu G., Wicha M.S. Mammary Stem Cells, Self-Renewal Pathways, and Carcinogenesis. *Breast Cancer Res*. 2005;7(3):86–95. <https://doi.org/10.1186/bcr1021>.
- Rezza A., Sennett R., Rendl M. Adult Stem Cell Niches. Cellular and Molecular Components. *Curr Top Dev Biol*. 2014;107:333–372. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416022-4.00012-3>.
- Friedenstein A.J., Chailakhyan R.K., Latsinik N.V., Panasyuk A.F., Keiliss-Borok I.V. Stromal Cells Responsible for Transferring the Microenviron-

- ment of the Hemopoietic Tissues: Cloning In Vitro and Retransplantation In Vivo. *Transplantation*. 1974;17(4):331–340. <https://doi.org/10.1097/00007890-197404000-00001>.
23. Sousa B.R., Parreira R.C., Fonseca E.A., Amaya M.J., Tonelli F.M.P., Lacerda S.M.S.N. et al. Human Adult Stem Cells from Diverse Origins: An Overview from Multiparametric Immunophenotyping to Clinical Applications. *Cytom Part A*. 2014;85(1):43–77. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.22402>.
 24. Zuk P.A., Zhu M., Mizuno H., Huang J., Futrell J.W., Katz A.J. et al. Multilineage Cells from Human Adipose Tissue: Implications for Cell-Based Therapies. *Tissue Eng*. 2001;7(2):211–228. <https://doi.org/10.1089/107632701300062859>.
 25. Pittenger M.F., Mackay A.M., Beck S.C., Jaiswal R.K., Douglas R., Mosca J.D. et al. Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells. *Science*. 1999;284(5411):143–147. <https://doi.org/10.1126/science.284.5411.143>.
 26. Ha D.H., Kim H., Lee J., Kwon H.H., Park G.-H., Yang S.H. et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Exosomes for Immunomodulatory Therapeutics and Skin Regeneration. *Cells*. 2020;9(5):1157. <https://doi.org/10.3390/cells9051157>.
 27. B rger V., Bremer M., Ferrer-Tur R., Gockeln L., Stambouli O., Becic A., Giebel B. Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles and Their Potential as Novel Immunomodulatory Therapeutic Agents. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7):1450. <https://doi.org/10.3390/ijms18071450>.
 28. Maacha S., Sidahmed H., Jacob S., Gentilcore G., Calzone R., Grivel J.C., Cugno C. Paracrine Mechanisms of Mesenchymal Stromal Cells in Angiogenesis. *Stem Cells Int*. 2020;2020:4356359. <https://doi.org/10.1155/2020/4356359>.
 29. Poggi A., Zocchi M.R. Immunomodulatory Properties of Mesenchymal Stromal Cells: Still Unresolved “Yin and Yang”. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2018;14(4):344–350. <https://doi.org/10.2174/1574888X14666181205115452>.
 30. Prabakar K.R., Dominguez-Bendala J., Damaris Molano R., Pileggi A., Villate S., Ricordi C., Inverardi L. Generation of Glucose-Responsive, Insulin-Producing Cells from Human Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Cell Transplant*. 2012;21(6):1321–1339. <https://doi.org/10.3727/096368911X612550>.
 31. Shivakumar S.B., Lee H.J., Son Y.B., Bharti D., Ock S.A., Lee S.L. et al. In Vitro Differentiation of Single Donor Derived Human Dental Mesenchymal Stem Cells into Pancreatic β Cell-like Cells. *Biosci Rep*. 2019;39(5):BSR20182051. <https://doi.org/10.1042/BSR20182051>.
 32. Kanafi M.M., Rajeshwari Y.B., Gupta S., Dadheech N., Nair P.D., Gupta P.K., Bhonde R.R. Transplantation of Islet-like Cell Clusters Derived from Human Dental Pulp Stem Cells Restores Normoglycemia in Diabetic Mice. *Cytotherapy*. 2013;15(10):1228–1236. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2013.05.008>.
 33. Guo Q.S., Zhu M.Y., Wang L., Fan X.J., Lu Y.H., Wang Z.W. et al. Combined Transfection of the Three Transcriptional Factors, PDX-1, NeuroD1, and MafA, Causes Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells into Insulin-Producing Cells. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:672013. <https://doi.org/10.1155/2012/672013>.
 34. Lechner A., Yang Y.-G., Blacken R.A., Wang L., Nolan A.L., Habener J.F. No Evidence for Significant Transdifferentiation of Bone Marrow into Pancreatic-Cells In Vivo. *Diabetes*. 2004;53(3):616–623. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.3.616>.
 35. Choi J.B., Uchino H., Azuma K., Iwashita N., Tanaka Y., Mochizuki H. et al. Little Evidence of Transdifferentiation of Bone Marrow-Derived Cells into Pancreatic Beta Cells. *Diabetologia*. 2003;46(10):1366–1374. <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1182-9>.
 36. Ezquer F., Ezquer M., Contador D., Ricca M., Simon V., Conget P. The Antidiabetic Effect of Mesenchymal Stem Cells Is Unrelated to Their Transdifferentiation Potential but to Their Capability to Restore Th1/Th2 Balance and to Modify the Pancreatic Microenvironment. *Stem Cells*. 2012;30(8):1664–1674. <https://doi.org/10.1002/stem.1132>.
 37. Dave S.D., Vanikar A.V., Trivedi H.L., Thakkar U.G., Gopal S.C., Chandra T. Novel Therapy for Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in Patients in Vitro-Generated Insulin-Secreting Cells. *Clin Exp Med*. 2015;15(1):41–45. <https://doi.org/10.1007/s10238-013-0266-1>.
 38. Thakkar U.G., Trivedi H.L., Vanikar A.V., Dave S.D. Insulin-Secreting Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells with Bone Marrow-Derived Hematopoietic Stem Cells from Autologous and Allogeneic Sources for Type 1 Diabetes Mellitus. *Cytotherapy*. 2015;17(7):940–947. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2015.03.608>.
 39. Intravenous Infusion of Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells to Treat Type 1 Diabetic Mellitus in Mice: An Evaluation of Grafted Cell Doses. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1083:145–156. https://doi.org/10.1007/5584_2017_127.
 40. Li L., Hui H., Jia X., Zhang J., Liu Y., Xu Q., Zhu D. Infusion with Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Improves β -Cell Function in Patients and Non-Obese Mice with Severe Diabetes. *Sci Rep*. 2016;6:37894. <https://doi.org/10.1038/srep37894>.
 41. Yaochite J.N.U., Caliar-Oliveira C., de Souza L.E.B., Neto L.S., Palma P.V.B., Covas D.T. et al. Therapeutic Efficacy and Biodistribution of Allogeneic Mesenchymal Stem Cells Delivered by Intraspinal and Intrapancreatic Routes in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Stem Cell Res Ther*. 2015;6(1):31. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0017-1>.
 42. Chen J., Chen J., Cheng Y., Fu Y., Zhao H., Tang M. et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Protect Beta Cells against Hypoxia-Induced Apoptosis via MiR-21 by Alleviating ER Stress and Inhibiting P38 MAPK Phosphorylation. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):97. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01610-0>.
 43. Mesples A., Majeed N., Zhang Y., Xiang H. Early Immunotherapy Using Autologous Adult Stem Cells Reversed the Effect of Anti-Pancreatic Islets in Recently Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus: Preliminary Results. *Med Sci Monit*. 2013;19:852–857. <https://doi.org/10.12659/MSM.889525>.
 44. Carlsson P.O., Schwarcz E., Korsgren O., le Blanc K. Preserved β -Cell Function in Type 1 Diabetes by Mesenchymal Stromal Cells. *Diabetes*. 2015;64(2):587–592. <https://doi.org/10.2337/db14-0656>.
 45. Collombat P., Xu X., Ravassard P., Sosa-Pineda B., Dussaud S., Billestrup N. et al. The Ectopic Expression of Pax4 in the Mouse Pancreas Converts Progenitor Cells into α and Subsequently β Cells. *Cell*. 2009;138(3):449–462. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.05.035>.
 46. Thorel F., N pote V., Avril I., Kohno K., Desgraz R., Chera S., Herrera P.L. Conversion of Adult Pancreatic α -Cells to β -Cells after Extreme β -Cell Loss. *Nature*. 2010;464(7292):1149–1154. <https://doi.org/10.1038/nature08894>.
 47. Abraham E.J., Leech C.A., Lin J.C., Zulewski H., Habener J.F. Insulinotropic Hormone Glucagon-Like Peptide-1 Differentiation of Human Pancreatic Islet-Derived Progenitor Cells into Insulin-Producing Cells. *Endocrinology*. 2002;143(8):3152–3161. <https://doi.org/10.1210/endo.143.8.8973>.
 48. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell*. 2006;126(4):663–676. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>.
 49. Takahashi K., Tanabe K., Ohnuki M., Narita M., Ichisaka T., Tomoda K., Yamanaka S. Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell*. 2007;131(5):861–872. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.019>.
 50. Okit K., Yamakawa T., Matsumura Y., Sato Y., Amano N., Watanabe A. et al. An Efficient Nonviral Method to Generate Integration-Free Human-Induced Pluripotent Stem Cells from Cord Blood and Peripheral Blood Cells. *Stem Cells*. 2013;31(3):458–466. <https://doi.org/10.1002/stem.1293>.
 51. Xue Y., Cai X., Wang L., Liao B., Zhang H., Shan Y. et al. Generating a Non-Integrating Human Induced Pluripotent Stem Cell Bank from Urine-Derived Cells. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e70573. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070573>.
 52. Russell M.A., Redick S.D., Blodgett D.M., Richardson S.J., Leete P., Krogvold L. et al. HLA Class II Antigen Processing and Presentation Pathway Components Demonstrated by Transcriptome and Protein Analyses of Islet β -Cells from Donors with Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2019;68(5):988–1001. <https://doi.org/10.2337/db18-0686>.
 53. Pugliese A. Autoreactive T Cells in Type 1 Diabetes. *J Clin Invest*. 2017;127(8):2881–2891. <https://doi.org/10.1172/JCI94549>.
 54. Choo S.Y. The HLA System: Genetics, Immunology, Clinical Testing, and Clinical Implications. *Yonsei Med J*. 2007;48(1):11–23. <https://doi.org/10.3349/yymj.2007.48.1.11>.
 55. Shiina T., Inoko H., Kulski J.K. An Update of the HLA Genomic Region, Locus Information and Disease Associations: 2004. *Tissue Antigens*. 2004;64(6):631–649. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2004.00327.x>.
 56. Hu X., Deutsch A.J., Lenz T.L., Onengut-Gumuscu S., Han B., Chen W.M. et al. Additive and Interaction Effects at Three Amino Acid Positions in HLA-DQ and HLA-DR Molecules Drive Type 1 Diabetes Risk. *Nat Genet*. 2015;47(8):898–905. <https://doi.org/10.1038/ng.3353>.
 57. Nedelkovska H., Edholm E.S., Haynes N., Robert J. Effective RNAi-Mediated B2-Microglobulin Loss of Function by Transgenesis in *Xenopus laevis*. *Biol Open*. 2013;2(3):335–342. <https://doi.org/10.1242/bio.20133483>.
 58. Mandal P.K., Ferreira L.M.R., Collins R., Meissner T.B., Boutwell C.L., Friesen M. et al. Efficient Ablation of Genes in Human Hematopoietic Stem and Effector Cells Using CRISPR/Cas9. *Cell Stem Cell*. 2014;15(5):643–652. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.10.004>.
 59. Mattapally S., Pawlik K.M., Fast V.G., Zumaquero E., Lund F.E., Randall T.D. et al. Human Leukocyte Antigen Class I and II Knockout Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cells: Universal Donor for Cell Therapy. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(23):e010239. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010239>.
 60. Zijlstra M., Bix M., Simister N.E., Loring J.M., Raulot D.H., Jaenisch R. B2-Microglobulin Deficient Mice Lack CD4+ Cytolytic T Cells. *Nature*. 1990;344(6268):742–746. <https://doi.org/10.1038/344742a0>.
 61. Chang C.H., Flavell R.A. Class II Transactivator Regulates the Expression of Multiple Genes Involved in Antigen Presentation. *J Exp Med*. 1995;181(2):765–767. <https://doi.org/10.1084/jem.181.2.765>.
 62. Buch T., Polic B., Clausen B.E., Weiss S., Akilli-Ozturk O., Chang C.-H. et al. MHC Class II Expression through a Hitherto Unknown Pathway Supports T Helper Cell-Dependent Immune Responses: Implications for MHC Class II Deficiency. *Blood*. 2006;107(4):1434–1444. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-09-3445>.
 63. Jang Y., Choi J., Park N., Kang J., Kim M., Kim Y., Ju J.H. Development of Immunocompatible Pluripotent Stem Cells via CRISPR-Based Human Leukocyte Antigen Engineering. *Exp Mol Med*. 2019;51(1):1–11. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0190-2>.
 64. Okano H., Nakamura M., Yoshida K., Okada Y., Tsuji O., Nori S. et al. Steps toward Safe Cell Therapy Using Induced Pluripotent Stem Cells. *Circ Res*. 2013;112(3):523–533. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.256149>.
 65. Moede T., Leibiger I.B., Berggren P.O. Alpha Cell Regulation of Beta Cell Function. *Diabetologia*. 2020;63(10):2064–2075. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05196-3>.
 66. Adams M.T., Gilbert J.M., Hinojosa Paiz J., Bowman F.M., Blum B. Endocrine Cell Type Sorting and Mature Architecture in the Islets of Langerhans Require Expression of Roundabout Receptors in β Cells. *Sci Rep*. 2018;8(1):10876. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29118-x>.

67. Hoang Do O., Thorn P. Insulin Secretion from Beta Cells within Intact Islets: Location Matters. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015;42(4):406–414. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12368>.
68. Jun Y., Lee J.S., Choi S., Yang J.H., Sander M., Chung S., Lee S.H. In Vivo-Mimicking Microfluidic Perfusion Culture of Pancreatic Islet Spheroids. *Sci Adv.* 2019;5(11):eaax4520. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax4520>.
69. Napierala H., Hillebrandt K.H., Haep N., Tang P., Tintemann M., Gassner J. et al. Engineering an Endocrine Neo-Pancreas by Repopulation of a Decellularized Rat Pancreas with Islets of Langerhans. *Sci Rep.* 2017;7:41777. <https://doi.org/10.1038/srep41777>.
70. Everwien H., Keshi E., Hillebrandt K.H., Ludwig B., Weinhart M., Tang P. et al. Engineering an Endothelialized, Endocrine Neo-Pancreas: Evaluation of Islet Functionality in an Ex Vivo Model. *Acta Biomater.* 2020;117:213–225. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.09.022>.
71. Ribeiro D., Kvist A.J., Wittung-Stafshede P., Hicks R., Forslöv A. 3D-Models of Insulin-Producing β -Cells: From Primary Islet Cells to Stem Cell-Derived Islets. *Stem Cell Rev Rep.* 2018;14(2):177–188. <https://doi.org/10.1007/s12015-017-9783-8>.
72. Caicedo A. Paracrine and Autocrine Interactions in the Human Islet: More than Meets the Eye. *Semin. Cell Dev Biol.* 2013;24(1):11–21. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2012.09.007>.
73. Eberhard D., Kragl M., Lammert E. "Giving and Taking": Endothelial and β -Cells in the Islets of Langerhans. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(8):457–463. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.03.003>.
74. Tomei A.A., Manzoli V., Fraker C.A., Giraldo J., Velluto D., Najja M. et al. Device Design and Materials Optimization of Conformal Coating for Islets of Langerhans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(29):10514–10519. <https://doi.org/10.1073/pnas.1402216111>.
75. Buchwald P., Tamayo-Garcia A., Manzoli V., Tomei A.A., Stabler C.L. Glucose-Stimulated Insulin Release: Parallel Perfusion Studies of Free and Hydrogel Encapsulated Human Pancreatic Islets. *Biotechnol Bioeng.* 2018;115(1):232–245. <https://doi.org/10.1002/bit.26442>.
76. Novosel E.C., Kleinhans C., Kluger P.J. Vascularization Is the Key Challenge in Tissue Engineering. *Adv Drug Deliv Rev.* 2011;63(4–5):300–311. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.03.004>.
77. Klak M., Bryniarski T., Kowalska P., Gomolka M., Tymicki G., Kosowska K. et al. Novel Strategies in Artificial Organ Development: What Is the Future of Medicine? *Micromachines.* 2020;11(7):646. <https://doi.org/10.3390/mi11070646>.
78. Marchioli G., van Gurp L., van Krieken P.P., Stamatialis D., Engelse M., van Blitterswijk C.A. et al. Fabrication of Three-Dimensional Bioprinted Hydrogel Scaffolds for Islets of Langerhans Transplantation. *Biofabrication.* 2015;7(2):25009. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/7/2/025009>.
79. Duin S., Schütz K., Ahlfeld T., Lehmann S., Lode A., Ludwig B., Gelinsky M. 3D Bioprinting of Functional Islets of Langerhans in an Alginate/Methylcellulose Hydrogel Blend. *Adv Healthc Mater.* 2019;8(7):e1801631. <https://doi.org/10.1002/adhm.201801631>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.В. Булгакова

Написание текста – Ю.А. Долгих, Е.В. Тренева, Л.А. Шаронова, О.В. Косарева, Д.П. Курмаев

Перевод на английский язык – Л.А. Шаронова

Анализ материала – Ю.А. Долгих, Е.В. Тренева, Л.А. Шаронова, О.В. Косарева, Д.П. Курмаев

Редактирование – Ю.А. Долгих, Е.В. Тренева, Л.А. Шаронова

Утверждение окончательного варианта статьи – С.В. Булгакова

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana V. Bulgakova

Text development – Svetlana V. Bulgakova, Yulia A. Dolgikh, Ekaterina V. Treneva, Lyudmila A. Sharonova, Olga V. Kosareva, Dmitry P. Kurmaev

Translation into English – Lyudmila A. Sharonova

Material analysis – Svetlana V. Bulgakova, Yulia A. Dolgikh, Ekaterina V. Treneva, Lyudmila A. Sharonova, Olga V. Kosareva, Dmitry P. Kurmaev

Editing – Yulia A. Dolgikh, Ekaterina V. Treneva, Lyudmila A. Sharonova

Approval of the final version of the article – Svetlana V. Bulgakova

Информация об авторах:

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>; osteoporosis63@gmail.com

Долгих Юлия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>; yu.a.dolgikh@samsmu.ru

Тренева Екатерина Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0003-0097-7252>; eka1006@yandex.ru

Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>; la.sharonova@samsmu.ru

Косарева Ольга Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-5754-1057>; o.v.kosareva@samsmu.ru

Курмаев Дмитрий Петрович, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>; geriatry@mail.ru

Information about the authors:

Svetlana V. Bulgakova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Endocrinology and Geriatrics of Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>; osteoporosis63@gmail.com

Yulia A. Dolgikh, Cand. Sci. (Med.), Assistant of Department of Endocrinology and Geriatrics of Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>; yu.a.dolgikh@samsmu.ru

Ekaterina V. Treneva, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of Department of Endocrinology and Geriatrics of Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0097-7252>; eka1006@yandex.ru

Lyudmila A. Sharonova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of Department of Endocrinology and Geriatrics of Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>; la.sharonova@samsmu.ru

Olga V. Kosareva, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of Department of Endocrinology and Geriatrics of Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5754-1057>; o.v.kosareva@samsmu.ru

Dmitriy P. Kurmaev, Assistant of Department of Endocrinology and Geriatrics of Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>; geriatry@mail.ru