



Обзор

# Стволовые клетки в лечении диабета, возникшего на фоне хирургического лечения рака поджелудочной железы

В.Б. Калиберденко✉, Е.О. Воронцова, Э.В. Алустаева, Э.Р. Саматов, М.Т. Бондаренко, Э.Э. Арамян, М.С. Зинченко

СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

✉vit\_boris@mail.ru

## Аннотация

Хирургическое лечение рака поджелудочной железы часто приводит к развитию сахарного диабета вследствие потери значительной массы функционирующей ткани поджелудочной железы. В настоящее время изучается возможность использования стволовых клеток (СК) для восстановления островкового аппарата поджелудочной железы и лечения сахарного диабета, возникшего в результате хирургического вмешательства по поводу рака поджелудочной железы. В обзоре рассмотрены различные источники СК, методы их выделения и дифференцировки в инсулин-продуцирующие клетки. Особое внимание уделено преимуществам и недостаткам алло- и ксенотрансплантации СК, а также перспективам стимуляции эндогенной пролиферации бета-клеток поджелудочной железы. Подчеркивается потенциал СК-терапии в улучшении гликемического контроля и снижении потребности в инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом после резекции поджелудочной железы, однако отмечается необходимость дальнейших исследований для оптимизации методов СК-терапии и оценки ее долгосрочной эффективности и безопасности в данной группе пациентов.

**Ключевые слова:** стволовые клетки, рак поджелудочной железы, панкреатогенный диабет, ксенотрансплантация, аллотрансплантация.

**Для цитирования:** Калиберденко В.Б., Воронцова Е.О., Алустаева Э.В., Саматов Э.Р., Бондаренко М.Т., Арамян Э.Э., Зинченко М.С. Стволовые клетки в лечении диабета, возникшего на фоне хирургического лечения рака поджелудочной железы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (6): 53–56. DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00630

Review

## Stem cells in the treatment of diabetes caused by surgical treatment of pancreatic cancer

Vitaly B. Kaliberdenko✉, Ekaterina O. Vorontsova, Ediye V. Alustaeva, Emil R. Samatov, Mikhail T. Bondarenko, Ernest E. Aramyan, Maksim S. Zinchenko

Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia;

✉vit\_boris@mail.ru

## Abstract

Surgical treatment of pancreatic cancer often leads to the development of diabetes mellitus (DM) due to the loss of a significant mass of functioning pancreatic tissue. Currently, the possibility of using stem cells (SC) to restore the islet apparatus of the pancreas and treat diabetes resulting from surgery for pancreatic cancer is being studied. The review examines various sources of SC, methods of their isolation and differentiation into insulin-producing cells. Special attention is paid to the advantages and disadvantages of SC allo- and xenotransplantation, as well as the prospects for stimulating endogenous proliferation of pancreatic beta cells. The potential of SC therapy in improving glycemic control and reducing the need for insulin therapy in patients with diabetes after pancreatic resection is emphasized, however, further research is needed to optimize SC therapy methods and evaluate its long-term efficacy and safety in this group of patients.

**Keywords:** stem cells, pancreatic cancer, pancreatogenic diabetes, xenotransplantation, allotransplantation.

**For citation:** Kaliberdenko V.B., Vorontsova E.O., Alustaeva E.V., Samatov E.R., Bondarenko M.T., Aramyan E.E., Zinchenko M.S. Stem cells in the treatment of diabetes caused by surgical treatment of pancreatic cancer. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (6): 53–56 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00630

## Введение

Лечение рака поджелудочной железы (РПЖ) часто требует комплексного подхода, включающего хирургию, химиотерапию и облучение. Резекция опухоли – может обеспечить лучшие шансы на выживание, однако она также может привести к развитию панкреатогенного сахарного диабета из-за утраты функциональной ткани поджелудочной железы (ПЖ) [1]. Панкреатогенный сахарный диабет считается вторичным и раз-

вивается на фоне различных заболеваний, затрагивающих экзокринную функцию ПЖ. К числу таких заболеваний относятся хронический панкреатит (76–79%), РПЖ (8–9%), наследственный гемохроматоз (7–8%), кистозный фиброз (4%) и панкреатэктомия (2%) [2]. Клинические проявления этого типа диабета могут напоминать как диабет 1-го типа, так и диабет 2-го типа и сопровождаются нарастающей гипергликемией, что вызывает значительные проблемы со здоровьем, вклю-

чая сердечно-сосудистые болезни, почечную недостаточность, кетоацидоз, нейро- и энцефалопатии, а также нарушения зрения, которые в некоторых случаях могут привести к полной слепоте. Поэтому восстановление бета-клеток в организме больного становится ключевым аспектом в лечении этой патологии [3].

На данный момент разработано несколько стратегий для достижения этой цели. Во-первых, трансплантация донорской ПЖ, радикальный метод, который из-за потенциальных осложнений и необходимости постоянного приема иммунодепрессантов используется не так часто. Во-вторых, пересадка цельных островков Лангерганса, распространенная в европейских странах, но ограниченная дефицитом донорских органов и сложностью их интеграции в ткань железы. Наконец, в-третьих, использование прогениторных клеток, которые могут быть перепрограммированы для секреции инсулина. Прогресс в области генной инженерии делает эту практику более актуальной и эффективной для восполнения функции ПЖ инсулиноподобными клетками, а также улучшает выживаемость пациентов и снижает риск осложнений, что увеличивает применение этого метода в лечении сахарного диабета [4].

## Материалы и методы

Нами был проведен систематический поиск и анализ научных работ в базах данных PubMed, MEDLINE, Embase, eLIBRARY, «КиберЛенинка» и Google Scholar.

## Результаты и обсуждение

**Патогенетическая связь рака поджелудочной железы с сахарным диабетом.** РПЖ находится на 14-м месте в структуре онкологической нозологии в мире. По данным международной организации Global Cancer Observatory, РПЖ в 2023 г. впервые установлен у 496 тыс. человек, что составляет примерно 2,7% среди всех злокачественных новообразований. Смертность составляет около 466 тыс. больных, что ставит РПЖ на 7-е место среди причин смерти от онкологического заболевания среди обоих полов [5].

На данный момент в раннем выявлении РПЖ применяются следующие методы: ультразвуковое исследование (УЗИ), эндоУЗИ с биопсией, мультиспиральная компьютерная томография, однако они проводятся лишь пациентам, имеющим какие-либо клинические проявления. При обследовании пациентов, имеющих риски развития РПЖ, чувствительность и специфичность трансабдоминального УЗИ колеблется от 75 до 89% и от 90 до 99% соответственно, однако УЗИ не дает возможности судить о злокачественности образования, эндоУЗИ является инвазивным методом обследования, из-за чего может быть рекомендовано только по строгим показаниям. Все перечисленные методы выявляют уже сформировавшийся рак, однако есть ряд исследований, в которых говорится о методах выявления предпосылок к развитию РПЖ [6]. М. Khan и соавт. в своем исследовании утверждают, что использование различных типов микроРНК, которые участвуют в развитии

РПЖ, возможно в качестве диагностических маркеров. Исследуемыми материалами служат панкреатический сок либо плазма крови. Согласно результатам исследований, у больных РПЖ отмечается гиперэкспрессия miR-376a, miR-301, miR-155, miR-21, miR-221 и miR-222, miR-196b, что позволяет выявить заболевание на раннем этапе [7].

Учитывая различные минусы нынешних методов диагностики для раннего выявления РПЖ, рядом исследователей предпринята попытка выделить клинико-анамнестические особенности течения РПЖ, которые сопутствуют ранним стадиям. По данным литературы, у 90% больных РПЖ на момент установки диагноза имеются общие симптомы интоксикации, примерно у 30% имеются проявления желтухи, 15% предъявляют жалобы на боль в области надчревя, а у 75% пациентов обнаруживается впервые выявленный сахарный диабет. Однако в ряде случаев данный диабет манифестирует уже после лечения РПЖ. На данный момент передовым методом терапии РПЖ является оперативное лечение, хоть оно и возможно лишь у 19%, так как радикальное хирургическое лечение невозможно на поздних стадиях заболевания [8]. Н. Begeer и соавт. в своем исследовании установили, что совокупная частота манифестации сахарного диабета после панкреатодуоденальной резекции по поводу РПЖ составила 15,5%. Во время резекции ПЖ большая часть ее ткани удаляется, соответственно, уменьшается количество бета-клеток, ответственных за синтез инсулина. Повреждение островковых клеток наряду с онкологической интоксикацией и оперативным вмешательством запускают каскад реакций, негативно влияющих на состояние организма. Поэтому восполнение образовавшегося дефицита бета-клеток является перспективным направлением в лечении панкреатогенного диабета [9].

**Стволовые клетки как основной материал для регенерации.** В настоящее время стволовые клетки рассматриваются как перспективное направление в терапии широкого спектра заболеваний, основными из которых являются онкологические и генетические нозологии. В связи с этим выделение и последующая трансплантация стволовых клеток являются неотъемлемым компонентом данной терапевтической стратегии. Ключевыми источниками стволовых клеток являются ткани организма, содержащие унипотентные клетки: периферическая кровь и костный мозг, представляющие собой пул мультипотентных высокой гетерогенности клеток, а также плацента и пуповина, служащие источником мультипотентных стволовых клеток низкой степени гетерогенности [10].

К числу тканей, содержащих различные генерации унипотентных клеток, относятся жировая ткань, кожа и слизистые оболочки, которые отличаются не только достаточной концентрацией стволовых клеток, но и высокой доступностью получения. После забора донорского материала проводится фракционирование клеток для выделения целевых унипотентных клеток. Для достижения этой цели используют методы клеточной сортировки, такие

как проточная цитометрия, иммуномагнитная и ферментная сепарация [11]. Несмотря на то что периферические ткани характеризуются более высокой концентрацией стволовых клеток по сравнению с другими нишами, их типоспецифическая дифференцировка и наличие начальных признаков ткани-донора ограничивают их применение в терапии различных патологий [12].

Костный мозг является источником гетерогенной популяции клеток-предшественников, ключевыми из которых являются гемопоэтические и мезенхимальные стволовые клетки. Непосредственное выделение этих клеток из костного мозга включает процедуру прямой аспирации содержимого подвздошной кости с последующим получением клеточной суспензии путем последовательного пропускания аспирата через иглы уменьшающегося диаметра. Дальнейшее разделение клеточных фракций основано на способности к быстрой адгезии и приобретению фибробластоподобной морфологии, характерной для мезенхимальных стволовых клеток [13]. Сложность проведения манипуляции и большое количество осложнений для донора способствовали усовершенствованию метода, характеризующегося мобилизацией клеток из периферической крови под воздействием искусственных цитокинов для появления большего пула клеток [14].

Стволовые клетки, выделенные из плаценты и пуповинной крови, представляют собой перспективный материал, так как они связаны с минимальным риском развития осложнений, обусловленных отторжением трансплантата и HLA-конфликтами между донором и реципиентом, что обусловлено отсутствием антигенных маркеров, ответственных за развитие этих осложнений. Широкое использование данных клеток также обусловлено возможностью длительного хранения с сохранением потенциала дифференцировки с помощью криотехнологий и антикоагулянтных систем [15]. Плацента является источником амниоцитов и мезенхимальных стволовых клеток, которые проявляют противовоспалительные, иммуномодулирующие и противомитозные свойства, а также индуцируют ангиогенез и экспрессируют маркеры OCT-4, SOX-2, Nanog, которые обуславливают их плюрипотентный потенциал. Пуповинная кровь содержит гемопоэтические и мезенхимальные стволовые клетки, которые, подобно клеткам плаценты, обладают плюрипотентностью и способны синтезировать цитокины, способствующие предотвращению отторжения при трансплантации [16]. Стабильность диплоидного кариотипа, экспрессия эмбриональных маркеров и высокая способность к пролиферации позволяют ES и EG клеткам, являющимся эмбриональным материалом, использоваться для регенерации множества тканей организма.

Возникновение сахарного диабета после хирургического лечения РПЖ связано как с вторичным повреждением островковых клеток при оперативном вмешательстве, так и с первичным поражением данных клеток карциномой. Полипотентные стволовые клетки представляют собой перспективный материал для тера-

пии таких повреждений островкового аппарата ПЖ. Обладая свойствами, сходными с эмбриональными стволовыми клетками, полипотентные стволовые клетки позволяют генерировать аутологичные, специфические для данной ткани клетки. Разработка методов формирования эндокринных островков *in vitro* предполагает разделение дифференцирующихся половых клеток с последующим преобразованием в кластеры, способствуя ускорению их развития. Кластеризация эндокринных клеток стимулирует их метаболическое созревание, в результате чего клетки реагируют на уровень глюкозы подобно зрелым инсулин-продуцирующим клеткам. Искусственная модуляция цитоскелета и создание благоприятного микроокружения может повысить эффективность инсулин-продуцирующих клеток [17].

**Особенности использования стволовых бета-клеток.** В настоящее время изучаются различные варианты замещения бета-клеток ПЖ, поврежденных развившейся карциномой, и ее последующим оперативным лечением [18].

Использование в данной терапевтической стратегии ксеногенных клеток свиньи обусловлено рядом факторов: высокая доступность материала с возможностью проведения широкого спектра экспериментальных испытаний, островки ПЖ свиньи регулируют уровень глюкозы в физиологическом для человека диапазоне, возможность генетической модификации свиней для повышения пригодности их островков к трансплантации человеку. Ограничивающим фактором является потенциальная иммунная реакция отторжения, обусловленная наличием у человека антител к сахариду Gal, экспрессируемому на поверхности клеток низших млекопитающих [19].

На сегодняшний день наиболее благоприятным методом является трансплантация аллогенных бета-клеток от взрослого человека, включающая пересадку целой ПЖ или ее отдельных островков. Однако данные процедуры сопряжены с рядом сложностей, основными из которых являются необходимость проведения сложного инвазивного вмешательства и пожизненной иммуносупрессивной терапии, а также проблемы, связанные с доступностью донорского материала [20]. Бета-клетки ПЖ представляют собой популяцию с низкой пролиферативной активностью, экспансия которой происходит в неонатальном периоде и постепенно снижается в раннем детстве. В связи с этим дополнительным механизмом будет являться воздействие на пролиферацию сохранившихся бета-клеток. Однако их пролиферативная способность может быть увеличена при определенных состояниях и внешних воздействиях. Доказано, что масса бета-клеток увеличивается при беременности, развитии ожирения или появления инсулинорезистентности [21].

Идентифицированы ряд цитокинов, способствующих увеличению пролиферации инсулин-продуцирующих клеток. Химические ингибиторы TGF- $\beta$ -сигналов способствуют снижению активности тирозинфосфоррегу-

лиремых киназ, что является пусковым механизмом к бета-пролиферации. Кроме того, существует ряд методов, обусловленных трансдифференцировкой клеток, не связанных с продукцией инсулина, в инсулинпродуцирующие клетки. Среди них ключевую роль играют альфа-клетки и клетки экзокринной и дуктальной части ПЖ, которые при комбинации трех факторов транскрипции (PDX1, NGN3, MAFA) способствуют активной дифференцировке в бета-подобные клетки [22].

## Выводы

Стволовые клетки представляют собой перспективное направление в лечении диабета, вызванного хирургическим лечением РПЖ. Поскольку резекция ПЖ приводит к утрате инсулин-продуцирующих клеток, использование стволовых клеток позитивно влияет на их функции и улучшает уровень контроля гликемии. Эмпирические данные свидетельствуют о способности стволовых клеток дифференцироваться в бета-клетки, что создает новые возможности для регенеративной терапии. На данный момент клинические исследования находятся на начальных стадиях, однако потенциал

стволовых клеток в регенерации эндокринной функции ПЖ может существенно изменить стратегию лечения диабета, ассоциированного с онкологическими заболеваниями. Несмотря на многообещающие перспективы, необходимо учитывать этические аспекты, а также вопросы эффективности и безопасности предлагаемых методов. Ключевым фактором является разработка стандартов по безопасному внедрению методов стволовых клеток в клиническую практику с целью устранения заболевания, а также уменьшения негативного воздействия диабета после хирургического вмешательства. В перспективе данные технологии могут стать важным дополнением к существующим стратегиям лечения, обеспечивая комплексный подход к восстановлению здоровья пациентов, перенесших оперативное лечение РПЖ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Калиберденко Виталий Борисович** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренней медицины №2, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: vit\_boris@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1693-3190; Scopus Author ID: 57211323024

**Воронцова Екатерина Олеговна** – студентка, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: katerina.vorontsova2016@yandex.ru; ORCID: 0009-0008-7270-7239

**Алюстаева Эдие Воитовна** – студентка, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: vip.aluyustaeva@mail.ru; ORCID: 0009-0006-8623-997X

**Саматов Эмиль Рустамович** – студентка, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: asanfeo87@mail.ru; ORCID: 0009-0009-9385-231X

**Бондаренко Михаил Тимофеевич** – студент, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: mikh356@bk.ru; ORCID: 0009-0006-8453-6284

**Арамян Эрнест Эдуардович** – студент, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: aramyan-erik@mail.ru ORCID: 0000-0002-4130-4778

**Зинченко Максим Сергеевич** – студент, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: maks-zinchenko-2001@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3720-8644

Поступила в редакцию: 08.04.2025

Поступила после рецензирования: 16.04.2025

Принята к публикации: 24.04.2025

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Vitaly B. Kaliberdenko** – Cand. Sci. (Med.), Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: vit\_boris@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1693-3190

**Ekaterina O. Vorontsova** – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: katerina.vorontsova2016@yandex.ru; ORCID: 0009-0008-7270-7239

**Ediye V. Aluyustaeva** – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: vip.aluyustaeva@mail.ru; ORCID: 0009-0006-8623-997X

**Emil R. Samatov** – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: asanfeo87@mail.ru; ORCID: 0009-0009-9385-231X

**Mikhail T. Bondarenko** – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: mikh356@bk.ru; ORCID: 0009-0006-8453-6284

**Ernest E. Aramyan** – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: aramyan-erik@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4130-4778

**Maksim S. Zinchenko** – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: maks-zinchenko-2001@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3720-8644

Received: 08.04.2025

Revised: 16.04.2025

Accepted: 24.04.2025