



<sup>1</sup> Эндокринологический научный центр

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

# Проблемы неинвазивной визуализации бета-клеток поджелудочной железы

Т.В. Никонова<sup>1</sup>, А.В. Воронцов<sup>1</sup>, Т.В. Большакова<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Татьяна Васильевна Никонова, tatiana\_nikonova@mail.ru

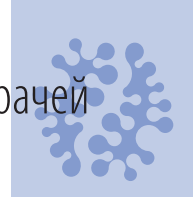
*В настоящее время оценить дебют сахарного диабета, его прогрессирование и эффективность проводимой терапии возможно только по результатам непрямых методов диагностики – измерения уровня гликемии, орального глюкозотолерантного теста, определения уровня гликированного гемоглобина, С-пептида. Они позволяют определить функциональную способность бета-клеток, но не их массу. Методы неинвазивной визуализации имеют большой потенциал для количественной оценки массы бета-клеток, выявления их распределения, определения микрососудистых изменений, характерных для инсулита, оценки эффективности проведенной трансплантации островков поджелудочной железы. Они будут способствовать пониманию патогенеза сахарного диабета, поиску оптимальных способов терапии, направленных на восстановление островковых клеток. В данной статье рассматриваются возможные методы неинвазивной визуализации бета-клеток поджелудочной железы, а также препятствия на пути к их применению на практике.*

**Ключевые слова:** визуализация бета-клеток, масса бета-клеток, позитронная эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, магнитные наночастицы, дигидротетрабенезин

**С**ахарный диабет (СД) 1 типа является аутоиммунным заболеванием, для которого характерна лимфоцитарная инфильтрация островков Лан-

герганса поджелудочной железы с постепенным уменьшением количества функционирующих бета-клеток, приводящим к абсолютному дефициту инсулина.

Лучшее понимание патогенеза СД возможно при контроле динамики состояния бета-клеток в течение болезни и на фоне терапии. Появление неинвазивных методов диагностики, которые позволяют визуализировать начало заболевания, его прогрессирование в период скрытой фазы, во многом способствовало бы как дальнейшему развитию фундаментальных клинических исследований, так и разработке методов терапии диабета, направленных на предотвращение деструкции островковых клеток. Применение методов магнитного резонанса, биoluminesценции, позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), возможно, позволит визуализировать островковые клетки, выявить их распределение, жизнеспособность и функциональную активность. Сцинтиграфия – метод визуализации, основанный на специфическом накоплении и последующем обнаружении гамма-излучения в результате распада введенного в организм радиоактивного изотопа. ПЭТ и ОФЭКТ позволяют получить более или менее точные изображения распределения препарата, а также количественную



оценку его концентрации и информацию о фармакокинетике маркера.

M.D. Normandin и соавт., исследовав группу больных СД с различной длительностью заболевания, показали, что использование радиоактивного индикатора  $^{18}\text{F}$ -FP-(1)-DTBVZ, известного как  $^{18}\text{F}$ -AV-133, при проведении ПЭТ позволяет достаточно точно измерить клинически значимые изменения массы бета-клеток в поджелудочной железе [1]. Концентрация радиоактивного препарата была на 37,7% ниже в поджелудочной железе больных СД 1 типа, чем в контрольной группе, но не отличалась от концентрации в почках. Общее поглощение радиофармпрепарата в единице объема поджелудочной железы было также снижено на 19,8% у пациентов с СД 1 типа (по сравнению с контрольной группой). Относительное поглощение радиоизотопа в почках по отношению к плазме было слегка повышено у пациентов с СД 1 типа по сравнению с контрольной группой, но существенно не различалось между группами. Таким образом, путем количественной визуализации – с помощью  $^{18}\text{F}$ -FP-(1)-DTBVZ ПЭТ – было подтверждено, что у пациентов с длительным анамнезом СД 1 типа заметно снижается накопление  $^{18}\text{F}$ -FP-(1)-DTBVZ в поджелудочной железе по сравнению со здоровыми лицами. Эти исследования показали, что ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -FP-(1)-DTBVZ может быть использована как для количественной оценки массы бета-клеток, так и для оценки функциональной клеточной активности [1].

R. McGirr и соавт. на животных моделях показали, что с помощью ПЭТ можно обнаружить изменения в бета-клеточной массе, которые предшествуют диабету [2].

Учитывая, что рецептор глюкагоноподобного пептида 1 (glucagon-like peptide-1 – GLP-1R) играет важную роль в синтезе инсулина бета-клетками поджелудочной железы, S.T. Lo и соавт. на животных моделях с СД 1 типа, индуцированным стрептозотоцином,

применили ПЭТ как неинвазивный метод мониторинга массы бета-клеток, используя рецептор GLP-1R как мишень радиофармпрепарата ( $^{68}\text{Ga}$ -НОТА-EM2198). Результаты проведенной работы показали значительное снижение поглощения изотопа поджелудочной железой животных с СД. Гистологические исследования продемонстрировали корреляцию между уровнем поглощения радиофармпрепарата и количеством бета-клеток островков. Таким образом было показано, что применение радиоизотопа ( $^{68}\text{Ga}$ ), тропного к рецепторам GLP-1, имеет большой потенциал для неинвазивной оценки изменения бета-клеточной массы с помощью ПЭТ [3].

Приняв во внимание результаты последних исследований, подтвердивших экспрессию везикулярных (синаптических) транспортеров моноаминов 2-го типа (vesicular monoamine transporter – VMAT) в островках поджелудочной железы, M.P. Kung и соавт. на животных моделях смогли показать высокую специфичность VMAT 2, меченного производным дегидротетрабенназина (ДТБН), при проведении ПЭТ. Это может быть использовано для количественной оценки массы бета-клеток и стать еще одним шагом к пониманию связи между потерей инсулин-секретирующих бета-клеток и началом СД [4].

Однако ПЭТ и ОФЭКТ имеют ограниченное пространственное разрешение (для ПЭТ от 3 мм), что не позволяет с помощью сцинтиграфии визуализировать отдельные островки поджелудочной железы, а определение массы бета-клеток требует высокого накопления маркера, который специфично связывается с бета-клетками.

Еще одной проблемой на пути к успешному применению этого метода является отсутствие идеально го маркера. В некоторых работах с целью определения массы бета-клеток предлагалось в качестве мишени использовать допаминовый рецептор D2 [5] и визуализи-

На животных моделях была показана высокая специфичность VMAT 2, меченного производным дегидротетрабенназина, при проведении ПЭТ. Это может быть использовано для количественной оценки массы бета-клеток и стать еще одним шагом к пониманию связи между потерей инсулин-секретирующих бета-клеток и началом СД

ровать его с помощью  $^{18}\text{F}$ -ДОФА ПЭТ. Однако из-за высокого накопления меченой молекулы в экзокринной части органа попытки использовать меченые молекулы провалились. Как альтернатива проводилось тестирование возможности использования радио-маркированного дегидротетрабенназина VMAT 2. У людей VMAT 2 присутствует в бета-клетках [6, 7], в симпатических нервах в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и поджелудочной железе [8]. Несмотря на специфичность связывания с VMAT 2 в условиях *in vitro*, в экзокринной части поджелудочной железы наблюдалось высокое и неспецифическое накопление маркированного ДТБЗ [9, 10]. В идеальной ситуации накопление маркера другими эндокринными клетками островка должно быть минимальным. Указанные биологические ограничения, а также низкое пространственное разрешение и артефакты, присущие ПЭТ, делают сомнительным реальное использование данного метода для точной количественной оценки массы бета-клеток у пациентов. Кроме того, для визуализации массы бета-клеток рассматривалось использование рецепторов к сульфонилмочевине (SUR1) [11, 12]. Однако экспрессия этих рецепторов всеми типами островковых клеток повлияла на точность результатов и ограничила их применение [13, 14]. Радиофармпрепараты с высокой специфичностью должны привести к высо-



МРТ имеет несколько преимуществ перед сцинтиграфией: отсутствие необходимости в использовании радиоактивных изотопов и возможность многократного проведения. МРТ обладает высоким пространственным разрешением, позволяющим визуализировать даже отдельные островки, что было показано на животных моделях

кому коэффициенту соотношения бета-клетки/среда. Однако, даже когда радиофармпрепарат обладает высокой специфичностью, это автоматически не приводит к успешной визуализации мишени на сцинтиграфических сканерах. Например, когда клиренс препарата из крови низок, неспецифический сигнал от маркера, циркулирующего в сосудистом русле, может затруднять определение и количественный расчет специфического сигнала от бета-клеток. Таким образом, требуется как высокий уровень поглощения радиофармпрепарата эндокринной частью поджелудочной железы по сравнению с экзокринной, так и высокий уровень поглощения препарата поджелудочной железой по сравнению с окружающими органами и кровью. Например, в исследованиях с участием животных моноклональные поверхностные антитела островковых клеток IC2 специфически направлялись к бета-клеткам, и поглощение меченных  $^{125}\text{I}$  IC2 линейно коррелировало с массой бета-клеток [15]. Однако из-за низкого клиренса данного моноклонального антитела из крови, большого размера молекулы его применение у людей ограничено.

F(ab)-2-фрагменты, отдельные цепи антител, наночастицы и белки-миметики антител могут быть интересной альтернативой, если они обладают специфичностью и аффинностью к мишеням, которые соответствуют мишеням

естественных антител, но у них более быстрый клиренс из-за значительно меньшего размера.

Пути выделения также влияют на соотношение мишень/среда. Гидрофильные молекулы, как правило, выделяются через почки, тогда как гидрофобные и крупные молекулы – посредством гепатобилиарной системы. Почечный клиренс может вызвать неспецифическую канальцевую абсорбцию радиомаркированных пептидов, а анатомическая близость к поджелудочной железе – нарушить визуализацию бета-клеток [16]. Клиренс при помощи гепатобилиарной системы приводит к высокому накоплению маркера в печени и, как следствие, к экскреции маркера в органы пищеварения и увеличению концентрации радиоактивного вещества в ЖКТ. В свою очередь высокое накопление радиофармпрепарата в ЖКТ снижает соотношение поджелудочная железа/среда. Это является аргументом в пользу  $^{11}\text{C}$ - и  $^{18}\text{F}$ -меченного ДТБЗ, который остается объектом исследований. Использование эпоксидного производного изменяет путь выведения маркера на почечный, благодаря чему снижается накопление препарата в других органах [17].

Другим важным аспектом идеального маркера для визуализации бета-клеток является их удельная активность, то есть количество радиоактивного излучения (как правило, выраженное в Бк) на введенное количество маркера (обычно выраженное в молях). Высокие дозы, требующиеся для визуализации островков малого размера, могут временно блокировать мишень и снижать накопление маркера [18]. Более того, маркеры, которые требуют введения в больших дозах, могут вызвать побочные эффекты, особенно при использовании биологически активных веществ или их производных (например, аналогов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) или агонистов SUR1).

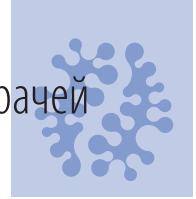
Стабильность маркера также играет важную роль в успешной диагностике, так как химически

нестабильные молекулы мало или вообще не накапливаются в клетках-мишенях. Например,  $^{125}\text{I}$ -меченный дитизон, хелатор тяжелых металлов, который окрашивает бета-клетки в условия *in vivo* по причине высокого содержания в них цинка, быстро расщепляется, высвобождая  $^{125}\text{I}$  в биологические жидкости. Одновременное введение гистамина увеличивает стабильность радиодифференцированного дитизона, но эта модификация увеличивает его накопление в печени и экзокринной части поджелудочной железы, что делает этот подход бесполезным для визуализации бета-клеток. Большинство пептидов подвергаются деградации эндогенными пептидазами, что снижает их аффинность к рецепторам и/или биологическую активность. Предотвращение деградации пептида может быть достигнуто благодаря связыванию его с крупными белками, например альбумином. Так, ГПП-1, конъюгированный с альбумином, удлиняет сигнал от рецептора ГПП-1. Однако это приводит к снижению клиренса из-за крупного размера комплекса и снижает коэффициент соотношения поджелудочная железа/среда [19].

Еще одним перспективным методом визуализации бета-клеток поджелудочной железы является магнитно-резонансная томография (МРТ). Она проводится для получения высококачественных изображений органов. МРТ основана на принципах ядерного магнитного резонанса, а также методе спектроскопии, который используется для получения данных о химических и физических свойствах молекул [20].

МРТ имеет несколько преимуществ перед сцинтиграфией: более простое применение, отсутствие необходимости в использовании радиоактивных изотопов и возможность многократного проведения. МРТ обладает высоким пространственным разрешением, позволяющим визуализировать даже отдельные островки. Это было показано в исследовании





с участием животных, где использовался томограф с напряженностью поля более 14 Тл [21].

L. Jason и соавт. предложили использовать МРТ с магнитными наночастицами (МНЧ) – ферумокстраном-10 с целью повысить визуализацию поджелудочной железы у пациентов с СД 1 типа в дебюте [22]. Выбор данного метода был обусловлен его эффективностью, продемонстрированной в многочисленных исследованиях на животных моделях с СД 1 типа. Проводилось исследование и у пациентов с инсулитом. При этом использовались фаготропные наночастицы, длительно циркулирующие в крови, проникающие через стенку сосуда в окружающие ткани и поглощаемые макрофагами. Измерение накопления наночастиц с помощью МРТ позволяет оценить основные маркеры и факторы прогрессирования заболевания. Хотя в этом исследовании основное внимание уделялось определению состояния сосудистой стенки и лейкоцитарной инфильтрации, был измерен также объем поджелудочной железы. Это имеет значение у пациентов с СД, учитывая атрофию железы как характерную черту длительного СД 1 типа. Об атрофии свидетельствует изменение объема поджелудочной железы, наблюдаемое при проведении ультразвукового исследования, компьютерной томографии или МРТ, а также аутопсии. С этой целью был рассчитан индекс панкреатического объема (ИПО) – отношение объема поджелудочной железы к площади поверхности тела пациентов. ИПО в группе пациентов, страдающих СД 1 типа, был на 21% ниже, чем в контрольной группе.

С целью индикации сосудистой проницаемости и лейкоцитарной инфильтрации как основного маркера инсулита были использованы данные о локальных изменениях в T2-режиме.

Обследование пациентов было проведено до и через 48 часов после введения ферумокстрана с зависимым от концентрации сни-

жением интенсивности сигнала, основанным на T2-взвешенных последовательностях (рисунок). Более низкая T2 (ярко-красный цвет) внутри поджелудочной железы после 48 часов предполагает более высокое накопление МНЧ у пациентов по сравнению со здоровыми добровольцами. У пациентов на T2-взвешенных изображениях также наблюдалась большая неоднородность внутри поджелудочной железы со значительными изменениями в T2 (и потенциально более активным инсулитом) [22].

L. Leoni и соавт. [23] предложили использовать марганец, который давно применялся как контрастный агент для МРТ в диагностике функционирования тканей сердца у животных, изображении мозга и исследовании нейронных путей. Авторы предприняли попытку расширить его использование в исследовании бета-клеток поджелудочной железы и показали, что в присутствии MnCl<sub>2</sub> активированные глюкозой островки Лангерганса дают значительное увеличение сигнала на T1-взвешенных МРТ-изображениях. В этих исследованиях была применена рентгеновская флуоресцентная микроскопия для визуализации и подсчета количества металла в бета-клетках на клеточном и субклеточном уровнях. Анализируя результаты, авторы пришли к выводу, что МРТ с применением марганца может быть использована для оценки функциональной активности бета-клеток [23, 24].

К недостаткам МРТ относится прежде всего меньшая чувствительность, чем у сцинтиграфии. Именно поэтому МРТ в настоящее время используется для визуализации предварительно меченных островков, а не нативных островков *in situ*. Предварительное введение метки позволяет достичь более высоких ее концентраций в соответствующих клетках с более низкой концентрацией в окружающих тканях вследствие низкого уровня неспецифического поглощения.

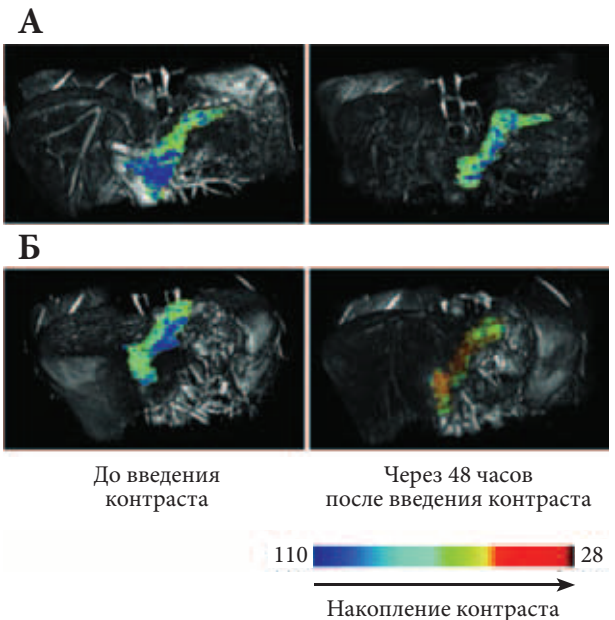


Рисунок. Визуализация островков поджелудочной железы в группе контроля (А) и группе больных с дебютом СД 1 типа (Б) [22]

Чувствительность МРТ зависит от нескольких факторов: особенности оборудования для анализа, однородности образца, количества контрастного вещества, проникшего в клетку, используемых последовательностей импульсов, плотности клеток и в некоторых случаях межклеточного распределения контрастного вещества. Используемая концентрация контрастного вещества может вследствие этого варьироваться, хотя для суперпарамагнитных частиц оксида железа, как правило, требуются наномолярные концентрации [25].

Прямая визуализация немаркированных островков у людей при использовании стандартных клинических подходов пока невозможна из-за ограниченного разрешения (за пределами размера среднего островка) и слабого дифференциального контрастирования островков в сравнении с окружающей тканью поджелудочной железы. Исходя из сказанного, основной принцип – использование непрямых методов для оценки массы бета-клеток и функции островков. Например, функциональная МРТ, оценива-



ющая уровень кислорода, не требует использования экзогенного контрастного вещества и подлежит количественной оценке [26]. До сих пор, однако, успех преclinical испытаний не был воспроизведен в условиях клиники [27]. Поэтому сейчас разрабатываются другие подходы для маркирования островковых клеток *in situ* перед проведением МРТ. Сложной задачей остается оценка жизнеспособности и функциональной активности трансплантированных в печень островков поджелудочной железы. К. Andralojs и соавт. выделили ряд препятствий на пути к визуализации пересаженных бета-клеток при применении МРТ [28]. Во-первых, для визуализации изолированных островков необходимо применение предварительной маркировки, которая в ряде случаев затруднена по причине низкой фагоцитарной активности этих клеток. Во-вторых, природа (например, частицы металла) и крупный размер некоторых МРТ-маркеров (например, липосома – более 300 нм в диаметре) могут еще больше затруднить их поглощение и повлиять

на функцию и жизнеспособность островковых клеток. В-третьих, применение прямого маркирования с использованием гадолиния или хелатных соединений оксида железа ограничено по причине токсического воздействия на организм человека. Дальнейшие подходы, используемые для увеличения поглощения маркера, – это инкапсуляция островков в проницаемые капсулы вместе с МРТ-контрастом. Однако состояние островков внутри капсулы, их выживание и функционирование остаются неизвестными. Препятствием на пути к визуализации трансплантата являются также воспаление, кровотечение или отек, которые могут изменять локальный контраст изображения и давать ложноположительный результат. Другой проблемой является количественная оценка МРТ-изображений, полученных при помощи контрастных веществ. Накопление контрастных веществ плохо поддается количественному определению, а участки контрастирования на изображениях могут отражать скопления островков, а не отдель-

ные островки [29]. Таким образом, интерпретация данных от пересаженных в печень меченых островков сложна из-за возможных ложноположительных результатов. В заключение необходимо отметить, что некоторые подходы, уже доступные для фундаментальных исследований на животных моделях, позволяют прямую визуализацию отдельных островков. Это методы, не нуждающиеся в предварительном маркировании [30] или позволяющие провести количественную оценку массы бета-клеток практически полностью неинвазивно [31]. Ни один из этих подходов не является простым в использовании и не обладает свойствами, необходимыми для рутинной визуализации массы бета-клеток. Их использование в клинической практике затруднено из-за многих технологических и связанных с вопросами безопасности факторов, специфических гистологических и анатомических особенностей поджелудочной железы человека. Между тем они могли бы способствовать лучшему пониманию патогенеза СД 1 и 2 типа. ❁

### Литература

1. Normandin M.D., Petersen K.F., Ding Y.S. et al. In vivo imaging of endogenous pancreatic  $\beta$ -cell mass in healthy and type 1 diabetic subjects using 18F-fluoropropyl-dihydro-tetabenazine and PET // J. Nucl. Med. 2012. Vol. 53. № 6. P. 908–916.
2. McGirr R., Hu S., Yee S.P. et al. Towards PET imaging of intact pancreatic beta cell mass: a transgenic strategy // Mol. Imaging. Biol. 2011. Vol. 13. № 5. P. 962–972.
3. Lo S.T., Murage E., Ahn J.M., Sun X. PET imaging of pancreatic  $\beta$ -cell mass changes in a mouse model // J. Nucl. Med. 2011. Vol. 52. Suppl. 1. P. 86.
4. Kung M.P., Hou C., Lieberman B.P. et al. In vivo imaging of beta-cell mass in rats using 18F-FP-(+)-DTBZ: a potential PET ligand for studying diabetes mellitus // J. Nucl. Med. 2008. Vol. 49. № 7. P. 1171–1176.
5. Rubi B., Ljubic S., Pournourmohammadi S. et al. Dopamine D2-like receptors are expressed in pancreatic beta cells and mediate inhibition of insulin secretion // J. Biol. Chem. 2005. Vol. 280. № 44. P. 36824–36832.
6. De Lonlay P., Simon-Carre A., Ribeiro M.J. et al. Congenital hyperinsulinism: pancreatic [18F]fluoro-L-dihydroxyphenylalanine (DOPA) positron emission tomography and immunohistochemistry study of DOPA decarboxylase and insulin secretion // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. № 3. P. 933–940.
7. Otonkoski T., Nanto-Salonen K., Seppanen M. et al. Non-invasive diagnosis of focal hyperinsulinism of infancy with [18F]-DOPA positron emission tomography // Diabetes. 2006. Vol. 55. № 1. P. 13–18.
8. Mei Q., Mundinger T.O., Lernmark A., Taborsky G.J. Jr. Early, selective, and marked loss of sympathetic nerves from the islets of BioBreeder diabetic rats // Diabetes. 2002. Vol. 51. № 10. P. 2997–3002.
9. Fagerholm V., Mikkola K.K., Ishizu T. et al. Assessment of islet specificity of dihydro-tetabenazine radiotracer binding in rat pancreas and human pancreas // J. Nucl. Med. 2010. Vol. 51. № 9. P. 1439–1446.
10. Saisho Y., Harris P.E., Butler A.E. et al. Relationship between pancreatic vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) and insulin expression in human pancreas // J. Mol. Histol. 2008. Vol. 39. № 5. P. 543–551.
11. Bernardi H., Fosset M., Lazdunski M. Characterization, purification, and affinity labeling of the brain [3H]glibenclamide-binding protein, a putative neuronal ATP-regulated K<sup>+</sup> channel // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1988. Vol. 85. № 24. P. 9816–9820.
12. Wangler B., Beck C., Shiue C.Y. et al. Synthesis and in vitro evaluation of (S)-2-([11C]methoxy)-4-[3-methyl-1-(2-piperidine-1-yl-phenyl)-butyl-carbamoyl]-benzoic acid ([11C]



- methoxy-repaglinide): a potential beta-cell imaging agent // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004. Vol. 14. № 20. P. 5205–5209.
13. Schmitz A., Shiue C.Y., Feng Q. et al. Synthesis and evaluation of fluorine-18 labeled glyburide analogs as beta-cell imaging agents // Nucl. Med. Biol. 2004. Vol. 31. № 4. P. 483–491.
  14. Wangler B., Schneider S., Thews O. et al. Synthesis and evaluation of (S)-2-(2-[18F]fluoroethoxy)-4-([3-methyl-1-(2-piperidin-1-yl-phenyl)-butyl-carbamoyl]-methyl)-benzoic acid ([18F]repaglinide): a promising radioligand for quantification of pancreatic beta-cell mass with positron emission tomography (PET) // Nucl. Med. Biol. 2004. Vol. 31. № 5. P. 639–647.
  15. Moore A., Bonner-Weir S., Weissleder R. Noninvasive in vivo measurement of beta-cell mass in mouse model of diabetes // Diabetes. 2001. Vol. 50. № 10. P. 2231–2236.
  16. Gotthardt M., van Eerd-Vismale J., Oyen W.J. et al. Indication for different mechanisms of kidney uptake of radiolabeled peptides // J. Nucl. Med. 2007. Vol. 48. № 4. P. 596–601.
  17. Kung H.F., Lieberman B.P., Zhuang Z.P. et al. In vivo imaging of vesicular monoamine transporter 2 in pancreas using an (18)F epoxide derivative of tetrabenazine // Nucl. Med. Biol. 2008. Vol. 35. № 8. P. 825–837.
  18. Brom M., Oyen W.J., Joosten L. et al. 68Ga-labelled exendin-3, a new agent for the detection of insulinomas with PET // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2010. Vol. 37. № 7. P. 1345–1355.
  19. Mukai E., Toyoda K., Kimura H. et al. GLP-1 receptor antagonist as a potential probe for pancreatic beta-cell imaging // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2009. Vol. 389. № 3. P. 523–526.
  20. Хорнак Дж.П. Основы МРТ. 1996–1999.
  21. Lamprianou S., Immonen R., Nabuurs C. et al. High-resolution magnetic resonance imaging quantitatively detects individual pancreatic islets // Diabetes. 2011. Vol. 60. № 11. P. 2853–2860.
  22. Gaglia J.L., Guimaraes A.R., Harisinghani M. et al. Noninvasive imaging of pancreatic islet inflammation in type 1A diabetes patients // J. Clin. Invest. 2011. Vol. 121. № 1. P. 442–445.
  23. Leoni L., Dhyani A., La Riviere P. et al.  $\beta$ -Cell subcellular localization of glucose-stimulated Mn uptake by X-ray fluorescence microscopy: implications for pancreatic MRI // Contrast Media Mol. Imaging. 2011. Vol. 6. № 6. P. 474–481.
  24. Lamprianou S., Immonen R., Nabuurs C. et al. High-resolution magnetic resonance imaging quantitatively detects individual pancreatic islets // Diabetes. 2011. Vol. 60. № 11. P. 2853–2860.
  25. Sakata N., Hayes P., Tan A. et al. MRI assessment of ischemic liver after intraportal islet transplantation // Transplantation. 2009. Vol. 87. № 6. P. 825–830.
  26. Pollock J.M., Tan H., Kraft R.A. et al. Arterial spin-labeled MR perfusion imaging: clinical applications // Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am. 2009. Vol. 17. № 2. P. 315–338.
  27. Hirshberg B., Qiu M., Cali A.M. et al. Pancreatic perfusion of healthy individuals and type 1 diabetic patients as assessed by magnetic resonance perfusion imaging // Diabetologia. 2009. Vol. 52. № 8. P. 1561–1565.
  28. Andralojc K., Srinivas M., Brom M. et al. Obstacles on the way to the clinical visualisation of beta cells: looking for the Aeneas of molecular imaging to navigate between Scylla and Charybdis // Diabetologia. 2012. Vol. 55. № 5. P. 1247–1257.
  29. Marzola P., Longoni B., Szilagyi E. et al. In vivo visualization of transplanted pancreatic islets by MRI: comparison between in vivo, histological and electron microscopy findings // Contrast Media Mol. Imaging. 2009. Vol. 4. № 3. P. 135–142.
  30. Villiger M., Goulley J., Friedrich M. et al. In vivo imaging of murine endocrine islets of Langerhans with extended-focus optical coherence microscopy // Diabetologia. 2009. Vol. 52. № 8. P. 1599–1607.
  31. Virostko J., Henske J., Vinet L. et al. Multimodal image coregistration and inducible selective cell ablation to evaluate imaging ligands // Proc. Natl. Acad. 2011. Vol. 108. № 51. P. 20719–20724.

## Problems of Non-Invasive Visualization of Pancreatic Beta-Cells

T.V. Nikonova<sup>1</sup>, A.V. Vorontsov<sup>1</sup>, T.V. Bolshakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Endocrinology Research Center

<sup>2</sup> Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

Contact person: Tatyana Vasilyevna Nikonova, tatiana\_nikonova@mail.ru

Currently, to diagnose the onset of diabetes mellitus, estimate disease progression and treatment efficacy, only indirect methods are available (testing for blood glucose, oral glucose tolerance, glycated hemoglobin, C-peptide). Those methods are useful in the assessment of functional capacity of beta-cells instead of their mass. Potentially, methods of non-invasive visualization may play an important role in measuring beta-cells mass and distribution, diagnosing characteristic microvascular changes due to insulinitis and evaluating efficacy of transplantation of pancreatic islets. Using of these methods may promote understanding of the pathogenesis of diabetes and finding solutions for islet cells restoration. The review discusses existing methods of non-invasive visualization of pancreatic beta-cells and key barriers to their implementation into clinical practice.

**Key words:** beta-cells visualization, beta-cells mass, positron emission tomography, single-photon emission tomography, magnetic resonance tomography, magnetic nanoparticles, dihydrotetrabenazine

Эндокринология