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

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА

«ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ

ім. В.Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

На правах рукопису

ВЕЛИКИХ НАДІЯ ЄВГЕНІВНА

УДК 616.379-008.64:615.252.349

**ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ АБСОЛЮТНОЇ ІНСУЛІНОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ТА ОБГРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ТЕРАПІЇ**

14.01.14 - ендокринологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник

Караченцев Юрій Іванович

доктор медичних наук, професор

Харків – 2008

ЗМІСТ

|  |  |
| --- | --- |
| ЗМІСТ............................................................................................................. | 2 |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ................................ | 4 |
| ВСТУП............................................................................................................ | 5 |
| РОЗДІЛ 1 |  |
| Абсолютна інсулінова недостатність у хворих на цукровий діабет 2 типу – особливості розвитку та способи затримки її прогресування (огляд літератури).......................................................................................... | 12 |
| * 1. Особливості розвитку абсолютної інсулінової недостат-ності у хворих на цукровий діабет 2 типу.................................................. | 12 |
| * 1. Вплив спадковості на формування інсулінозалежності за умов цукрового діабету 2 типу……………………………………………. | 23 |
| * 1. Сучасна тактика лікування хворих на цукровий діабет 2 типу за умов відносної та абсолютної інсулінової недостатності…… | 26 |
| РОЗДІЛ 2 |  |
| Матеріали та методи дослідження............................................................... | 36 |
| РОЗДІЛ 3 |  |
| Клінічна характеристика хворих на цукровий діабет 2 типу за умов відносної та абсолютної інсулінової недостатності……………………... | 43 |
| 3.1. Загальна характеристика хворих на цукровий діабет 2 типу за умов відносної та абсолютної інсулінової недостатності..................... | 43 |
| 3.2. Аналіз перебігу цукрового діабету 2 типу у хворих з відносною та абсолютною інсуліновою недостатністю за даними вивчення анамнезу……………….………………………………………… | 50 |
| 3.3. Оцінка клініко-лабораторних показників хворих на цукровий діабет 2 типу за умов відносної та абсолютної інсулінової недостатності……………………………………………………………….. | 55 |
| 3.3.1. Оцінка показників ліпідного спектру у хворих досліджуваних груп……………………………........................................... | 55 |
| 3.3.2. Оцінка показників вуглеводного обміну у хворих досліджуваних груп………………………………....................................... | 65 |
| 3.3.3. Оцінка впливу наявності патології серцево-судинної системи на розвиток та прогресування абсолютної інсулінової недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу……………………… | 76 |
| 3.3.4. Оцінка імунологічних показників сироватки крові у хворих на цукровий діабет 2 типу…………..…………………………… | 79 |
| РОЗДІЛ 4 |  |
| Зв’язок сімейного накопичення цукрового діабету з розвитком абсолютної інсулінової недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу……………………………………………………………………… | 84 |
| РОЗДІЛ 5 |  |
| Визначення молекулярно-генетичних маркерів розвитку абсолютної інсулінової недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу………… | 101 |
| РОЗДІЛ 6 |  |
| Оцінка прогностичної значущості визначення С-пептиду у хворих на цукровий діабет 2 типу…………………………………………………….. | 106 |
| РОЗДІЛ 7 |  |
| Обгрунтування диференційованої терапії для гальмування спонтанної еволюції цукрового діабету 2 типу……………………………………….. | 112 |
| РОЗДІЛ 8 |  |
| ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ……………………….. | 118 |
| ВИСНОВКИ................................................................................................... | 131 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ...................................................... | 133 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

АІН – абсолютна інсулінова недостатність

ВІН – відносна інсулінова недостатність

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров’я

ЗХС – загальний холестерин

ІМТ – індекс маси тіла

ОТ – обсяг талії

ОС – обсяг стегон

ОТ/ОС – співвідношення обсягів талія/стегно

КА – коефіцієнт атерогенності

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

ТГ – тригліцериди

ЦД – цукровий діабет

β-ЛП – β-ліпопротеїди

ІСА – islet cell antibodies – антитіла до острівцевих клітин підшлунко-вої залози

*C* – цитозин

LADA – latent autoimmune diabetes of adults

*T* – тимін

*PTPN22* – the protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22

UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study

ВСТУП

**Актуальність теми**. Сьогодні в усіх країнах світу спостерігається “епідемія” цукрового діабету (ЦД), який є одним з найбільш розповсюджених ендокринних захворювань.

На цей час встановлено, що в основі маніфестації ЦД 2 типу лежить наявність у пацієнта сполучення патологічних змін – інсулінорезистентності та порушення відповіді на глюкозу з боку інсулінпродукуючого апарату підшлункової залози. Інсулінорезистентність, яка існує з початку захворювання і є його обов’язковим компонентом, посилюється за наявності ожиріння, особливо за центральним типом. В міру прогресування ЦД збільшується інсулінова недостатність. Це викликає підвищення глікемії, що, у свою чергу, викликає феномен глюкозотоксичності та посилює вищевказані зміни.

На сучасному етапі розвитку науки показано існування так званої спонтанної еволюції ЦД [[[1]](#endnote-1)]. Вона являє собою процес переходу відносної інсулінової недостатності (ВІН) в абсолютну (АІН), яка потребує екзогенного введення інсуліну як життєво необхідного методу лікування [[[2]](#endnote-2)]. Швидкість формування АІН переважно залежить від стану β-клітин на момент виявлення захворювання [[[3]](#endnote-3)]. Незважаючи на загальновідомий факт розвитку з часом інсулінової залежності у хворих на ЦД 2 типу та сучасні рекомендації Американської діабетичної асоціації (ADA) й Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) щодо призначення інсулінотерапії на стадії ВІН для гальмування розвитку діабетичних ускладнень [[[4]](#endnote-4)], велика кількість хворих на ЦД 2 типу тривалий час отримує пероральну цукрознижуючу терапію, яка з часом не забезпечує належну компенсацію вуглеводного обміну. Це пов’язано, насамперед, з так званою «психологічною інсулінорезистентністю» хворих, які будь-якими шляхами намагаються уникнути терапії інсуліном, та лікарів, які не переконані у необхідності саме цього методу лікування. Враховуючи це, існує актуальна проблема розробки чітких критеріїв своєчасного призначення інсулінотерапії, яка при її ранньому використанні допомагає забезпечити більш тривалий період залишкового функціонування β-клітин підшлункової залози, зменшити дозу пероральних цукрознижуючих препаратів при комбінованій терапії (завдяки ефекту потенціювання фармакологічної дії) та в такий спосіб послабити ступінь прояву їх можливих побічних ефектів. Крім того, на певному етапі терапії похідними сульфонілсечовини спостерігається вторинна сульфаніламідна неадекватність, що спричиняє необхідність екзогенного введення інсуліну [[[5]](#endnote-5), [[6]](#endnote-6)]. Це можна пояснити тим, що тривале застосування похідних сульфонілсечовини при неадекватному метаболічному контролі потенціює глюкозотоксичність, яка, у свою чергу, стимулює апоптоз клітин інсулінопродукуючого апарату підшлункової залози. Необхідно також зазначити, що похідні сульфонілсечовини, які широко використовуються для лікування ЦД 2 типу, стимулюючи виділення інсуліну, викликають ендогенну гіперінсулінемію, що є атерогенною. Екзогенне ж введення інсуліну при ЦД 2 типу не викликає процесів атерогенезу і не має негативних судинних ефектів, що є дуже важливим для хворих, у яких уже під час виявлення захворювання наявні певні судинні ускладнення ЦД [3].

Відомо, що ЦД 1 та 2 типів включає одні й ті ж стадії захворювання – від відсутності інсулінової залежності до наявності такої, проте тривалість цих періодів значно відрізняється. Не викликає сумніву участь генетичних механізмів та факторів зовнішнього середовища в розвитку обох типів захворювання. Результати вітчизняних та закордонних досліджень свідчать про роль спадкового компоненту у детермінації розвитку АІН при ЦД 2 типу. Так існує припущення, що в популяції збільшилась частота генного комплексу схильності до АІН внаслідок введення в широку практику інсулінотерапії. Остання призвела до подовження тривалості життя хворих на ЦД 1 типу і здатності залишати нащадків, у яких існує можливість підвищеної частоти зустрічаємості комплексу генів схильності як до 1-го, так і до 2-го типів ЦД [[[7]](#endnote-7), [[8]](#endnote-8), [[9]](#endnote-9), [[10]](#endnote-10)]. Проте до сьогодні відсутні чіткі маркери, за допомогою яких уже під час встановлення діагнозу ЦД можна було б прогнозувати швидкість еволюції захворювання в кожного конкретного хворого для призначення йому найбільш оптимального лікування. Виходячи з цього, доцільним є напрям дослідження наявності міцно асоційованих з ЦД 1 типу генів у хворих на ЦД 2 типу з інсулінозалежністю.

Враховуючи аутоімунний генез деструкції панкреатичних β-клітин при ЦД 1 типу, особливу увагу привертають дослідження останніх років щодо ймовірності участі локусу *PTPN22*, який кодує фермент тирозинфосфатазу, в негативному контролі каскаду Т-клітинних реакцій, які забезпечують імунний гомеостаз [[[11]](#endnote-11), [[12]](#endnote-12)]. Визначено асоціацію ЦД 1 типу та поліморфізму *С→Т1858Т* гену тирозинфосфатази (*PTPN22*), який пов’язаний з розвитком процесів аутоімунної агресії проти β-клітин підшлункової залози [[[13]](#endnote-13), [[14]](#endnote-14)] Даний поліморфізм полягає у заміщенні цитозину (*С*) на тимін (*Т*) в положенні 1858. Вищенаведене дозволяє тестувати дану мутацію для оцінки участі генів, асоційованих з ЦД 1 типу, в розвитку абсолютної інсулінової недостатності у хворих на ЦД 2 типу. На популяції міста Харкова дослідженнями Федець М. та співавт. [14] підтверджено існування зв’язку між відповідним поліморфізмом *С→Т1858Т* гену *PTPN22* та ЦД 1 типу, що обумовлює актуальність дослідження саме цього гену для виділення групи хворих із генетично детермінованою високою швидкістю розвитку абсолютної інсулінової недостатності за умов ЦД 2 типу.

На теперішній час розроблені алгоритми лікування ЦД 2 типу [4], проте немає чітких критеріїв відносно вибору одного з трьох варіантів терапії на етапі неможливості досягнення компенсації вуглеводного обміну за допомогою модифікації способу життя та застосування метформіну. Усі лікарі-ендокринологи зустрічаються у своїй практиці як із хворими, яким вже через кілька років необхідно призначати інсулінотерапію внаслідок декомпенсації вуглеводного обміну, так і з пацієнтами, які протягом тривалого часу (20-30 років) мають задовільну компенсацію стану, використовуючи пероральні цукрознижуючі препарати. Саме проблемі визначення факторів, які можуть впливати на тривалість спонтанної еволюції ЦД 2 типу, присвячена дана робота. Прогнозування швидкості розвитку АІН у хворих на ЦД 2 типу під час маніфестації захворювання дозволить виділяти хворих, які потребують найбільш раннього призначення інсулінотерапії (спочатку базального в комбінації з пероральними цукрознижуючими препаратами) для «контролю» вуглеводного обміну, а не «для виживання» [2]. Призначення інсулінотерапії хворим на етапі неефективності лікування метформіном дозволить подовжити спонтанну еволюцію ЦД 2 типу та затримати прогресування діабетичних ускладнень.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертацію виконано згідно з планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського Академії медичних наук України» в рамках НДР: «Оптимізація засобів вторинної та третинної профілактики судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу з урахуванням його гетерогенності» № держреєстрації 0104U002203.

**Мета і завдання дослідження.** Мета дослідження – визначити фактори ризику раннього розвитку абсолютної інсулінової недостатності у хворих на ЦД 2 типу, залежно від характеру перебігу захворювання, і обґрунтувати алгоритм диференційованої терапії, спрямованої на гальмування спонтанної еволюції ЦД.

Основні завдання дослідження:

1. Дослідити значення дисглікемії, дисліпідемії та асоційованих із ними кардіо-васкулярних порушень на момент обстеження та в анамнезі захворювання для розвитку інсулінової залежності в осіб, хворих на ЦД 2 типу.
2. Виявити генетичну схильність хворих на ЦД 2 типу до раннього розвитку абсолютної інсулінової недостатності шляхом аналізу родоводів пацієнтів.
3. Визначити наявність поліморфізму *С→Т1858Т* гену *PTPN22* (тирозинфосфатази), який асоційований з аутоімунною деструкцією панкреатичних β-клітин, у хворих на ЦД 2 типу з відносною та абсолютною інсуліновою недостатністю; оцінити його патогенетичне значення в еволюції захворювання.
4. Установити присутність антитіл до острівцевих клітин підшлункової залози (ІСА) для визначення участі аутоімунних механізмів у розвитку абсолютної інсулінової недостатності за умов ЦД 2 типу.
5. Дослідити рівень С-пептиду в сироватці крові як показника ендогенної продукції інсуліну у хворих на ЦД 2 типу, залежно від виду терапії, для диференціації відносної та абсолютної недостатності інсуліну.
6. На підставі отриманих даних удосконалити існуючі алгоритми терапії ЦД 2 типу.

*Об’єкт дослідження –* хворіна ЦД 2 типу за наявності відносної та абсолютної інсулінової недостатності.

*Предмет дослідження –* параметри вуглеводного обміну, секреції інсуліну, імунологічні та генетичні маркери швидкого розвитку абсолютної інсулінової недостатності у хворих на ЦД 2 типу.

*Методи дослідження:* клінічні, біохімічні, імуноферментні, генеалогічні, молекулярно-генетичні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Визначено гетерогенність чинників, які впливають на швидкість розвитку АІН у хворих на ЦД 2 типу. Виділено групу ризику щодо раннього розвитку інсулінової залежності на основі вивчення анамнезу хворих: генеалогічного (хворі, які мають двох та більше родичів, хворих на ЦД 2 типу) та клінічного (хворі, які перенесли інфаркт міокарда). Доведено, що помірна гіперглікемія під час маніфестації захворювання не є предиктором характеру спонтанної еволюції ЦД. Охарактеризовано поліморфізм *С→Т1858Т* гену *PTPN22* (тирозинфосфатази) у хворих на ЦД 2 типу в популяції міста Харкова та визначено несуттєве значення аутоімунних механізмів в еволюції захворювання. На підставі детального вивчення клінічного анамнезу та родоводів хворих на ЦД 2 типу патогенетично обґрунтовано призначення інсулінотерапії на етапі неефективності лікування метформіном особам із групи ризику швидкого формування АІН.

**Практичне значення одержаних результатів.** Результати вивчення генеалогічної інформації хворих на ЦД 2 типу дозволяють виділити пацієнтів групи ризику раннього розвитку АІН, які мають двох та більше родичів, хворих на діабет. Крім того, наявність в анамнезі судинних катастроф, а саме інфаркту міокарда, дозволяє також прогнозувати більш ранній розвиток АІН. Хворим групи ризику доцільно додатково призначати інсулінотерапію на етапі неефективності лікування метформіном з метою подовження періоду функціонування панкреатичних β-клітин. Хворим на ЦД 2 типу з низькою концентрацією С-пептиду, що отримують терапію пероральними цукрознижуючими препаратами, доречно призначати курси тимчасової інсулінотерапії для диференціації станів відносного та абсолютного дефіциту інсуліну. Удосконалені клінічні підходи до лікування хворих на ЦД 2 типу дозволять ефективно та своєчасно загальмувати розвиток АІН та прогресування ускладнень захворювання, поліпшити якість життя хворих.

Основні результати досліджень упроваджені в роботу клініки ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського Академії медичних наук України» м. Харкова; Рівненського обласного ендокринологічного диспансеру; ендокринологічного відділення міської лікарні №4 Маріупольського управління охорони здоров’я; ендокринологічного відділення Сумської обласної клінічної лікарні; КУ «Обласний клінічний ендокринологічний диспансер» Запорізької обласної ради.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем самостійно проведено патентно-інформаційний пошук. На основі аналізу літератури спільно з науковим керівником визначено напрямок, мету і завдання дослідження. Автор самостійно проводила обстеження хворих, готувала матеріал біологічних рідин для біохімічних та імуноферментних досліджень, провела статистичний аналіз отриманих даних та проаналізувала результати дослідження.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації представлено та обговорено на Всеукраїнській науково–практичній конференції молодих учених і спеціалістів «Від фундаментальних досліджень до медичної практики» (Харків, 2005), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, 2007) та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фундаментальна та клінічна ендокринологія: проблеми, здобутки, перспективи» (Сьомі Данилевські читання) (Харків, 2008).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць, з яких 4 статті (2 самостійних та решта у співавторстві) у фахових виданнях, затверджених ВАК України, 3 роботи у матеріалах науково-практичних конференцій.

ВИСНОВКИ

1. У дисертації визначено фактори ризику раннього розвитку абсолютної інсулінової недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу, обґрунтовано призначення ранньої інсулінотерапії хворим групи ризику, запропоновано метод диференціації станів відносної та абсолютної інсулінової недостатності за наявності зниженої концентрації С-пептиду.
2. Доказано доцільність урахування наявності інфаркту міокарда в анамнезі як предиктора раннього розвитку абсолютної інсулінової недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу, незалежно від виразності діабетичної дисліпідемії.
3. Наявність сімейного накопичення цукрового діабету 2 типу визначає більший ризик розвитку у хворого абсолютної недостатності інсуліну (RR=1,5). До групи найвищого ризику належать пацієнти, які мають двох та більше родичів першого та/або другого ступенів спорідненості, хворих на цукровий діабет 2 типу (RR=5,4).
4. Установлено достовірно підвищену частоту поліморфізму *С→Т1858Т* гену *PTPN22* (тирозинфосфатази), що відіграє роль в аутоімунному пошкодженні β-клітин підшлункової залози, у хворих на цукровий діабет 2 типу, порівняно зі здоровими особами (в 1,9 разів). Водночас подібна частота алеля *Т* гену *PTPN22* у хворих на цукровий діабет 2 типу за умов відносної та абсолютної інсулінової недостатності в поєднанні з невеликою частотою виявлення антитіл до острівцевих клітин підшлункової залози та їх низьким титром свідчить про несуттєвий внесок аутоімунних механізмів в еволюцію захворювання.
5. Доведено обмежену інформативність помірної гіперглікемії на момент маніфестації цукрового діабету (в межах 7-11 ммоль/л) для визначення швидкості формування у хворого абсолютної інсулінової недостатності.
6. Визначено зниження концентрації С-пептиду у хворих на цукровий діабет 2 типу як за наявності абсолютної інсулінової недостатності, так і на стадії відносної інсулінової недостатності. Тимчасове призначення інсулінотерапії дозволяє за характером динаміки рівня С-пептиду диференціювати стани відносного та абсолютного дефіциту інсуліну для подальшого призначення адекватного лікування (комбінована пероральна або інсулінотерапія).
7. Для гальмування спонтанної еволюції захворювання обґрунтовано доцільність призначення інсулінотерапії на етапі неефективності лікування метформіном хворим із групи підвищеного ризику формування абсолютної інсулінової недостатності (за наявності двох та більше хворих на цукровий діабет 2 типу родичів та/або інфаркту міокарда в анамнезі).

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

1. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus [Text]. – Geneva : WHO, 1999. – 59 p. [↑](#endnote-ref-1)
2. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension. Guidelines Subcommittee [Text] // J Hypertension. – 1999. – Vol. 17, № 2. – P. 151–183. [↑](#endnote-ref-2)
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 837–53. [↑](#endnote-ref-3)
4. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes : a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [Text] / D. M. Nathan, J. B. Buse, M. B. Davidson [et al.] // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – P. 1963–1972. [↑](#endnote-ref-4)
5. Балаболкин, М. И. Генетические аспекты сахарного диабета [Текст] / М. И. Балаболкин, И. И. Дедов // Сахарный диабет. – 2000. – № 1. – С. 41-45. [↑](#endnote-ref-5)
6. Генделека, Г. Ф. Развитие вторичной резистентности к сульфаниламидам и эволюция сахарного диабета 2-го типа [Текст] / Г. Ф. Генделека // Вісник морської медицини. – 2000. – № 4 (12). – С. 12-17. [↑](#endnote-ref-6)
7. Использование комплекса маркеров в диагностике сахарного диабета [Текст] : метод. рекомендации / Министерство здравоохранения, Академия медицинских наук; [авт. Штандель С. А., Атраментова Л. А., Левчен-ко Т. П.]. – Х., 2001. – 19 с. [↑](#endnote-ref-7)
8. Генетический анализ эндокринных заболеваний щитовидной и поджелудочной желез [Текст] / С. А. Штандель, С. А. Финогенова, Л. А. Атраментова [и др.] // Цитология и генетика. – 2000. – Т. 34, № 3. – С. 34–42. [↑](#endnote-ref-8)
9. Seven regions of the genome show evidence of linkage to type 1 diabetes in a consensus analysis of 767 multiplex families [Text] / N. J. Cox, B. Wapelhorst, V. A. Morrison [et al.] // American Journal of Human Genetics. – 2001. – Vol. 69. – P. 820–830. [↑](#endnote-ref-9)
10. Pugliese, A. Genetics of type 1 diabetes [Text] / A. Pugliese // Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. – 2004. – Vol. 33. – P. 1–16. [↑](#endnote-ref-10)
11. She, J. X. Genetic susceptibility factors in type 1 diabetes: linkage, disequilibrium and functional analysis [Text] / J. X. She, M. P. Marron // Current Opinion in Immunology. – 1998. – Vol. 10. – P. 682–689. [↑](#endnote-ref-11)
12. Protein tyrosine phosphatases in the human genome [Text] / A. Alonso, J. Sasin, N. Bottini [et al.] // Cell. – 2004. – Vol. 117. – P. 699–711. [↑](#endnote-ref-12)
13. Zheng, W. Genetic Association Between a Lymphoid Tyrosine Phosphatase (PTPN22) and Type 1 Diabetes [Text] / W. Zheng, S. Jin-Xiong // Diabetes. – 2005. – Vol. 54, № 5. – Р. 907– 908. [↑](#endnote-ref-13)
14. The 1858T PTPN22 gene variant contributes to a genetic risk of type 1 diabetes in a Ukrainian population [Text] / M. Fedetz, F. Matesanz, A. Caro-Maldonado [et al.] // [Tissue Antigens.](javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Tissue%20Antigens.');) – 2006. – Vol. 67, № 5. – Р. 430–433. [↑](#endnote-ref-14)