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

ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН

ім. В.П. КОМІСАРЕНКА

АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

На правах рукопису

МЕЛЬНИЧЕНКО Світлана Вітаськівна

УДК 616.379-008.64:616.153.96-07-097

**ВИДІЛЕННЯ ТА ХАРАКТЕРИСТИКА БІЛКОВИХ ЧИННИКІВ,**

**ЩО ЗВ**’**ЯЗУЮТЬ ІНСУЛІН В КРОВІ ЛЮДЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ**

14. 01. 14 – ендокринологія

Дисертація

на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук

Науковий керівник:

доктор медичних наук

Корпачев Вадим Валерійович

Київ - 2008

**ЗМІСТ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ** | | | 4 |
| **ВСТУП** | | | 5 |
| **РОЗДІЛ 1.** | | **ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ** | 11 |
|  | 1.1. | Антитіла до інсуліну та інші білкові чинники, що зв’язують інсулін в сироватках крові здорових людей та хворих на ЦД | 11 |
|  | 1.2. | Методи виявлення антитіл до інсуліну в сироватках крові людей | 30 |
| **РОЗДІЛ 2.** | | **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ** | 41 |
|  | 2.1. | Відокремлення антитіл до інсуліну від інших сироваткових білків, що зв’язують інсулін, методом афінної хро­­ма­тографії на сорбентах з інсуліном та білком А чи G | 41 |
|  | 2.2. | Аналіз білкових фракцій, отриманих після афінної хроматографії, сироваток крові методом електрофорезу в поліакриламідному гелі | 44 |
|  | 2.3. | Опрацювання методу твердофазного гетерогенного імуноферментного аналізу для визначення антитіл до інсуліну в сироватках крові людей | 44 |
|  | 2.4. | Виділення антитіл до інсуліну з сироваток крові хворих на ЦД для використання їх як позитивного контролю при розробці імуноферментного методу визначення ІА та ІАА в крові людей | 47 |
|  | 2.5. | Визначення чутливості, специфічності та відтворюваності опрацьованого імуноферментного методу для визначення ІА та ІАА | 48 |
|  | 2.6. | Порівняння створеної імуноферментної тест-системи “ІФА-АТ-інс” з комерційними наборами для визначення антитіл до інсуліну | 49 |
|  | 2.7. | Загальна характеристика осіб, обстежених на вміст антитіл до інсуліну | 50 |
| **РОЗДІЛ 3.** | | **РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ**  **ОБГОВОРЕННЯ** | 53 |
|  | 3.1. | Виділення білків, що зв’язують інсулін у сироватках крові хворих на ЦД та здорових людей методом афін­ної хроматографії та аналіз отриманих фракцій з застосуванням електрофорезу в ПААГ | 53 |
|  | 3.2. | Відпрацювання умов проведення імуноферментного аналізу (ІФА) для визначення антитіл до інсуліну в сироватках крові людей | 60 |
|  | 3.3. | Встановлення чутливості, специфічності й відтво­рю­ва­­ності розробленого імуноферментного методу для визначення антитіл до інсуліну в сироватках крові людей | 75 |
|  | 3.4. | Апробація опрацьованого імуноферментного методу для визначення антитіл до інсуліну в сироватках крові здорових людей та хворих на цукровий діабет | 82 |
|  | 3.5. | Порівняння розробленої тест-системи “ІФА-АТ-інс” для виявлення антитіл до інсуліну в сироватках крові людей з комер­ційними наборами | 90 |
|  | 3.6. | Аналіз БЗІ, виділених методом афінної хроматографії з сироваток крові здорових людей та хворих на ЦД, із застосування ІФА та електрофорезу в ПААГ | 100 |
| **Узагальнення отриманих результатів** | | | 105 |
| **Висновки** | | | 116 |
| **Практичні рекомендації** | | | 118 |
| **Список використаних джерел** | | | 119 |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

|  |  |
| --- | --- |
| **БЗІ** | білки, що зв’язують інсулін; |
| **БСА** | бичачий сироватковий альбумін; |
| **ВООЗ** | Всесвітня Організація охорони здоров’я; |
| **ГЗ** | граничне значення в системі; |
| **ІА** | антитіла до екзогенного інсуліну; |
| **ІАА** | антитіла до ендогенного інсуліну; |
| **Iнс.** | інсулін; |
| **ІФА** | імуноферментний аналіз; |
| **КВ** | коефіцієнт варіації. |
| **МКА** | моноклональні антитіла; |
| **МКА-Пх** | моноклональні антитіла, мічені пероксидазою хрону; |
| **Мr** | молекулярна маса; |
| **ОГ** | оптична густина; |
| **ОФД** | *о*-фенілендіамін; |
| **ПААГ** | поліакриламідний гель; |
| **ПЕГ** | поліетиленгліколь; |
| **ПКА** | поліклональні антитіла; |
| **ПКА-Пх** | поліклональні антитіла, мічені пероксидазою хрону; |
| **Пх** | пероксидаза хрону; |
| **РІА** | радіоімунний аналіз; |
| **ТМБ** | 3,3’,5,5’-тетра­метил­бен­зидин; |
| **ТФСБ** | Фосфатно-сольовий буфер з 0,05 % три­тону Х-100; |
| **ФСБ** | фосфатно-сольовий буфер; |
| **ЦД** | цукровий діабет; |
| **ЦД-1** | цукровий діабет 1-го типу; |
| **ЦД-2** | цукровий діабет 2-го типу; |
|  |  |

**ВСТУП**

Захворюваність на цукровий діабет (ЦД), за статистичними даними, щороку зростає. На сьогоднішній день в усьому світі на цю хворобу страждає біля 194 млн. людей, і передбачається, що до 2025 р. ця цифра зросте до 333 млн. [1]. Всесвітня Організація охорони здоров’я оцінила сучасний стан росту захворюваності на ЦД як глобальну епідемію, для боротьби з якою доведеться вирішувати не тільки медичні, але й соціальні проблеми.

Основний критерій дієвості засобів, що застосовуються при лікуванні хворих на ЦД – компенсація порушень вуглеводного обмі­ну. Не ди­в­ля­чись на появу значної кількості антидіабетичних препаратів, найважливішими з яких є пре­парати ін­суліну, не завжди вдається досягти бажаного результату. При­чи­ною цього можуть бути як фармакологічні особливості дії використовуваних пре­паратів інсуліну, так і індивідуальна своєрідність метаболізму та влас­ти­вості імунної системи хворих на ЦД [2-5].

Частково не­чут­ливість периферичних тканин до інсуліну можна пояснити присутністю в крові ре­човин, здатних блокувати дію гормону на початковому етапі спе­цифічного розпізнавання інсуліну та зв’язування його з мем­б­ран­ни­ми ре­цеп­то­ра­ми [6-8]. Подібні ефекти сироваток крові хворих на ЦД та де­я­ких біл­ко­вих фракцій цих сироваток, помічено достатньо давно, але ці дослідження найчастіше за все мали тільки описовий характер, їх не співставляли з клінічними даними [7, 9, 10].

З лі­те­ра­тур­них джерел відомо, що існують різні за властивостями типи біл­ків сироватки, які зв’я­зу­ють інсулін (БЗІ). Частина з них має аль­­бу­мі­нову природу (синальбумін) або по­діб­ні до тран­с­фе­ри­ну, але найбільша гру­па таких білків має влас­ти­вос­ті гло­бу­лінів і, в першу чергу, імуноглобулінів [6, 7, 11]. Деякі з цих білків у ком­п­лек­сі з інсуліном набу­ва­ють гіперантигенних влас­ти­востей і викликають утворення цілого каскаду ідіотип-анти­і­ді­о­ти­п­них антитіл [12]. В останній час з’я­­ви­лись дані про те, що в си­ро­ватках крові но­во­на­роджених виявлено білки невиз­на­че­ної природи, які зв’я­зу­ють інсулін і не належать до глобулінової фра­к­­ції [13].

З цілого ряду чинників, здатних блокувати фізіологічну дію інсуліну в здоровому організмі людини і в хворого на ЦД, найкраще вивчено антитіла до ендогенного та екзогенного інсулінів.

Екзогенний інсулін здатен ініціювати утворення антитіл (ІА – insulin antibodies) в організмі людини; це трапляється навіть при використанні препаратів людських інсулінів, отриманих за новітніми біотехно­ло­гіч­ними розробками [14-16]. ІА мо­жуть бути причиною інсулінорезистентності, але­ргії, локальної ліпоатрофії та інших патофізіологічних станів [2, 17-22].

Антитіла до ендогенного інсуліну (ІАА – insulin autoantibodies) можуть утворюватись задовго до клінічних проявів ЦД. Визначення їх в комбінації з іншими маркерами аутоімунного процесу в підшлунковій залозі є важливим діагностичним і прогностичним тестом на можливість виникнення ЦД при обстежені здорових осіб, які мають близьких родичів хворих на ЦД [23-32].

**Актуальність обраної теми**. Відомо, що при лікуванні ЦД не завжди вдається досягти компенсації порушень вуглеводного обмі­ну. Частково це можна пояснити присутністю в крові білкових чинників, які здатні блокувати дію гормону на початковому етапі його спе­цифічного зв’язування з мем­б­ран­ни­ми ре­цеп­то­ра­ми, що уне­мож­ливлює адекватну регуляцію глікемії та може призводити до інсулінорезистентності. Відомо, що існують різні за влас­ти­востями типи БЗІ. Деякі з них у ком­п­лек­сі з інсуліном набу­ва­ють гіперантигенних влас­ти­востей і викликають утворення цілого каскаду ідіотип-анти­і­ді­о­ти­п­них антитіл.

Виділення та аналіз чинників, здатних блокувати фізіологічну дію інсуліну, має важливе значення при дослідженні окремих ланок в патогенезі ЦД. Роботи в цьому напрямку проводилися й раніше, але отримані результати мали фрагментарний характер, що не дає змоги зробити добре обґрунтовані висновки як про природу сироваткових чинників, які блокують дію інсуліну, так і про вміст їх у крові. Найбільшу гру­пу з них складають імуноглобуліни, однак роботи по дослідженню співвідношення їх з іншими БЗІ, не проводились. Для цього необхідно не тільки виділити чинники, які здатні зв’я­зу­ва­тись з інсуліном, але й визначити вміст ІА (ІАА), що входять до складу одержаних фракцій. На сьогодні ІА (ІАА) зазвичай визначають комерційними імуноферментними (ІФА) або радіоімунними (РІА) тест-системами. Але виявилось, що на даний момент не існує єдиного загальноприйнятого уніфікованого критерію для оцінки вмісту ІА (ІАА). Оскільки кожний розробник вибирає власний метод інтерпретації отриманих даних, то проблема заключається в тому, що результати, одержані при використанні різних комерційних тест-систем важко порівняти між собою, більш того ці результати не завжди співпадають. Це спонукало нас опрацювати власний метод імуноферментного аналізу для визначення антитіл до екзогенного і ендогенного інсулінів та ство­рити на його основі тест-систему “ІФА-АТ-інс”. Застосування такого методу матиме важливе значення при обстеженні людей, хворих на ЦД з частими спонтанними гіпоглікеміями, при визначенні інди­ві­дуа­ль­ної чутливості до препаратів інсуліну, оцінки їхніх антигенних властивостей, а також для обстеження широкого кола населення з метою прогнозування та ранньої діагностики розвитку цукрового діабету.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом планових наукових досліджень, які проводились у відділі клінічної фармакології та експериментальної фармакотерапії ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Ко­мі­са­рен­ка АМН України (м. Київ) за темами: “Вивчити ефективність нових засобів фармакотерапії цукрового діабету” (№ держреєстрації 0100U00916 № 407), “Оцінка без­печності пре­па­ратів інсуліну” (№ держреєстрації 0103U004099 № 386), “Вивчити особливості стану інсулінорезистентності та дослідити ефективність нових засобів фармакотерапії цукрового діабету” (№ держреєстрації 0104U003258 № 431), “Вивчити роль імунологічних факторів в розвитку цукрового діабету І типу з метою розробки патогенетичних схем лікування” (№ держ­реєстрації 0100U003757 № 601).

**Мета роботи:** Виділити і охарактеризувати чинники, що зв’язують інсулін в крові людей, та дослідити вміст найбільш важливого з них – ІА та ІАА в си­роватках крові хворих на ЦД. Розробити метод гетерогенного твердофазного іму­ноферментного аналізу для виявлення ІА та ІАА і створити на його основі тест-систему “ІФА-АТ-інс”.

### Завдання дослідження:

1. Виділити білки, що зв’язують інсулін в сироватках крові донорів і хворих на ЦД людей, використовуючи поетапну афінну хроматографію, та провести аналіз отриманих фракцій методами ІФА та електрофорезу в поліакриламідному гелі.
2. Розробити власний метод гетерогенного твердофазного імуноферментного аналізу для визначення вмісту антитіл до екзогенного та ендогенного інсулінів у сироватках крові людей.
3. Визначити діагностичні характеристики опрацьованого імуноферментного методу (чутливість, специфічність, відтворюваність).
4. На основі розробленого методу створити імуноферментну тест-систему “ІФА-АТ-інс” для визначення ІА та ІАА в сироватці.
5. Провести порівняльне дослідження вмісту антитіл до ендогенного та екзогенного інсулінів у сироватках крові здорових людей та хворих на ЦД розробленим імуноферментним методом та комерційними імуноферментними та радіоімунними набо­рами.

**Об’єкт дослідження:** Білкові чинники, що зв’язують інсулін в крові людей.

**Предмет дослідження*:*** Вміст ІА та ІАА в сироватках крові здорових людей і хворих на ЦД та їх співвідношення з іншими БЗІ.

**Методи дослідження:** В роботівикористано методи гетерогенного твердофазного імуноферментного аналізу, радіоімунного аналізу, афінної хроматографії, електрофорезу в ПААГ та статистичні.

**Наукова новизна.** Розроблено методичні підходи до виділення білкових чинників, здатних зв’язуватись з інсуліном в сироватках крові людей. Встановлено, що використання поетапної афінної хроматографії може бути ефективним для визначення співвідношень білків, які зв’язують інсулін, у крові хворих на ЦД, що дасть змогу диференційовано підходити до розуміння механізмів виникнення деяких випадків інсулінорезистентності. Показано, що при фракціонуванні сироваток крові здорових людей та хворих на ЦД методом поетапної афінної хроматографії виявляються аналогічні фракції БЗІ, які відрізняються кількісним вмістом білка. Встановлено, що до складу інсулінзв’язуючих білків, крім антитіл до інсуліну, входять також білки неімуноглобулінової природи. Показано, що в однакових об’ємах сироваток крові хворих на ЦД і донорів міститься не тільки різна кількість усіх БЗІ, але й різна кількість білків імуноглобулінової природи.

**Практичне значення одержаних результатів:**  Розроблено гетерогенний твердофазний імуноферментний метод визначення ІА та ІАА в сироватках крові здорових людей та хворих на ЦД та на його основі ство­рено імуноферментну тест-систему “ІФА-АТ-інс” (**Патент № 57640 А**).

Створена тест-система може бути використана для діагностування інсулінорезистентності при інсулінотерапії, а також, разом з іншими маркерами аутоімунного процесу для прогнозування виникнення ЦД у здорових осіб, які мають близьких родичів, хворих на ЦД, або людей, яких за генетичними ознаками відносять до групи ризику виникнення цього захворювання.

Запропонований спосіб поетапної хроматографії може бути використаний як для визначення співвідношень білків, що зв’язують інсулін, у крові хворих з різними ускладненнями ЦД, так і для розуміння можливої природи цих ускладнень.

**Особистий внесок здобувача:** Автор самостійно провела патентно-інформаційний пошук та проаналізувала значний об’єм наукової літератури за темою дисертації, визначила мету та задачі дослідження. Дисертант самостійно виконала всі дослідження, здійснила статистичну обробку одержаних результатів, узагальнила і провела науковий аналіз отриманих даних, сформулювала основні положення і висновки для наукових публікацій, виступів на конференціях і оформлення дисертації.

Деякі друковані праці за темою дисертації опубліковано у співавторстві з науковим керівником та співробітниками АТЗТ НВК „Діапроф-Мед”.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертаційної роботи пред­с­тав­лено на: I з’їзді алергологів України (м. Київ, 2002 р.); VIII Українському біохімічному з’їз­ді (м. Чернівці, 2002 р.); І науково-практичній конференції молодих вчених-ендо­кри­но­логів “Актуальні проблеми клінічної та експериментальної ендокринології” (м. Київ, 2002 р.); ІІ конкурсі науково-технічних проектів “Інтелектуальний потенціал молодих вчених – місту Києву” (2002 р.); науково-прак­тич­ній конференції “Клінічна фармакологія ендокринних захворю­вань” (м. Київ, 2004 р.) та ІХ Українському біохімічному з’їз­ді (м. Харків, 2006 р.).

**Публікації:** Результати дисертації опубліковано в 6 статтях, 8 тезах та в 1 моно­г­ра­фії (1 розділ); отримано 1 деклараційний патент на винахід.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертацію викладено на 142 сторінках друкованого тексту. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення їх результатів, висновків, практичних рекомендацій. Роботу ілюстровано 27 таблицями, 11 рисунками. Список використаних джерел включає 237 найменувань, з них 59 кирилицею та 178 латиницею.

# ВИСНОВКИ

1. Вперше застосовано метод поетапної афінної хроматографії на сорбентах з інсуліном та білком А (або G) і продемонстровано його придатність для відокремлення антитіл до інсуліну від інших білків, що зв’язують інсулін в сироватках крові хворих на ЦД та здорових людей. Показано, що вміст білкових чинників, причетних до зв’язування інсуліну, в сироватках хворих на ЦД в 2,5 – 3 рази вищий, ніж у здорових людей.
2. Вперше в Україні розроблено метод гетерогенного твердофазного імуноферментного аналізу для визначення вмісту антитіл до ендогенного та екзогенного інсулінів у крові людей. Доведено його ефективність для виявлення ІА та ІАА, як в цільній сироватці крові людей, так і у складі білкових фракцій, виділених методом поетапної афінної хроматографії з цих сироваток.
3. Встановлено, що специфічність розробленого імуноферментного методу становить 90,9 %, а чутливість – 82,4 %; внутрішньосерійний коефіцієнт варіації складає 9,09 % для негативних зразків і 3,53 % для позитивних, а міжсерійний – 4,34 % для негативних зразків і 5,5 % для позитивних.
4. На основі розробленого методу створено вітчизняну імуноферментну тест-систему “ІФА-АТ-інс” та показано її придатність для виявлення ІА та ІАА при обстеженні здорових людей та хворих на ЦД.
5. За допомогою розробленої тест-системи проведено визначення антитіл до ендогенного та екзогенного інсулінів в сироватках крові здорових людей, та хворих на ЦД-1 і ЦД-2, які приймали таблетовані цукрознижуючі препарати, ін’єкції інсуліну або його аналогів. Відсоток осіб, у крові яких виявлено ІА або ІАА, у групі хворих на ЦД-1 дорівнював 10,96; у хворих на ЦД-2, лікованих інсуліном – 4,26; хворих на ЦД-2, які не отримували інсулін – 1,92. Серед донорів ІАА виявлено у однієї особи (0,52 % від загальної кількості обстежених).
6. Проведене порівняльне дослідження тест-системи “ІФА-АТ-інс” з імуноферментною комерційною системою “Anti-insulin ORG-520” виробництва фірми “ORGentech” (Німеччина), засвідчило її ефективність при визначенні антитіл до екзогенного (або ендогенного) інсуліну.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Тронько М.Д., Корпачев В.В. Основи клінічної фармакології цукрового діабету та його ускладнень // Київ.- Книга плюс.- 2004.- 103 с.
2. Корпачев В.В. Инсулин и инсулинотерапия // К.: РИА “Триумф”.- 2001.- 456 с.
3. Schloot N.C., Roep B.O., Wegmann D., Yu L., Chase H.P., Wang T., Eisen­barth G.S. Altered immune response to insulin in newly diagnosed compared to insulin-treated diabetic patients and healthy control subjects // Dia­be­to­lo­gia.- 1997.- V.40.- P.564-572.
4. Davidson J., Feneberg S., De Meyts P., Feneberg N., Galloway J. Immu­no­lo­gical and metabolic responses of patients with history of antibody-induced beef insulins resistance to treatment with beef, pork, human, and sulfate beef insulin // Diabetes Care.- 1992.-V.15.- P.702-704.
5. Federlin K.F. Frontiers in insulin farmacology: international symposium // Hamburg, Stuttgart, New York; Thieme. – 1993. – С. 49-59.
6. Alp H., Recant L. Studies of the insulin-inhibitory effect of human albumin fractions // J. Clin. Invest.- 1965.-V.44, N 3.- Р. 870-882.
7. Жвирблене А.А., Барбашов С.Ф., Северин Е.С. Выделение и изучение свойств ин­су­­линсвязывающего белка сыворотки крови // Пробл. эндо­кри­нол.- 1988.- N 4.- С. 64-68
8. Yamanaka Y., Wilson E.M., Rosenfeld R.G., Oh Y. Inhibition of insulin receptor ac­ti­va­ti­on by insulin-like growth factor binding proteins // J. Biol. Chem.- 1997.- V.272, N 49.- Р. 30729-30734
9. Вельбери С.К., Керге Я.Х., Лилеорг А.А. Значение инсу­лин­свя­зы­ваю­щей активности сыворотки больных сахарным диабетом // Сов­ре­мен­ные проблемы эксперимертальной и клинической эндокринологии: Тез. докл. К.: 1987.- С. 60-61.
10. Antoniades H., Gundersen K. Studies on the state of insulin in blood: the state and transport of insulin in blood // Endocrinology.- 1961.-V.68, N 1.-Р. 7-16.
11. Ляпина Л.А., Кудряшов Б.А., Баратова Л.А. Характеристика белка, вы­де­ленного из альбуминовой фракции крови в норме и при диабете // Вопр. мед. химии.- 1987.- № 6.- С.69-71.
12. Root-Bern­s­tel R.S., Dobbelstein C. Insulin binds to glucagon forming a complex that is hyper-antigenic and inducing complementary antibodies having an idiotype-antiidiotype relationship // Autoimmunity.- 2001.-V.33, N 3.- Р.153-169.
13. Ronkainen M.S., Hamalainen A.M., Koskela P., Akerblom H.K., Knip M. Pregnancy induces nonimmunoglobulin insulin-binding activity in both maternal and cord blood serum // Clin. Exp. Immunol.-2001.- V.124.- P.190-196.
14. Kumar D. Lispro analog for treatment of generalized allergy to human in­sulin // Diabetes Care.-1997.- V.20.- P. 1357-1359.
15. Jeandidier N., Boullu S., Busch-Brafin M., Chabrier G., Sapin R., Gasser F., Pinget M. Comparison of antigenicity of Hoechst 21PH insulin using either implantable intraperitoneal pump or subcutaneous external pump infusion in type 1 diabetic patients // Diabetes Care.- 2002.- V.25.- P.84-88.
16. Lindholm A., Jensen L., Home P., Raskin P., Boehm B., Rastam J. Immune responses to in­sulin aspart and biphasic insulin aspart in people with type 1 and type 2 diabetes // Diabetes Care.- 2002.- V.25.- P.876-882.
17. Ривз У. Иммунология диабета и иммунотерапия. Последние дости­же­ния в клинической иммунологии. // Под ред. Томпсона Р. М.: Москва.- 1983.- С.253-304.
18. Ganz M., Unterman T., Roberts M., Uy R., Sahgal S., Samter M., Grammer L. Resistance and allergy to recombinant human insulin // J. Allergy Clin. Immunol.- 1990.- V.86, N 1.- P.45-51.
19. Wichterle D., Stolba P., Bendlova B., Krnakova A. Anti-insulin antibodies and insulin resistance // Unitr Lek.- 1995.- V.41, N 2.- Р. 146-150
20. Kim M., Sheler L., Mansharamani N., Haug M., Faiman C., Gupta M. Insulin antibodies and hypoglycemia in diabetic patients. Can a quantitative analysis of antibody binding predict the risk of hypoglycemia // Endocrine.- 1997.- V.6, N3.- P.285-291.
21. Lahtela J., Khip M., Paul R., Antonen J., Salmi J. Severe antibody-mediated human insulin resistance: successful treatment with the insulin analog lispro // Diabetes Care.- 1997.- V.20.- P.71-73.
22. Kellerer M., Lammers R., Haring H. Insulin signal transduction: possible me­chanisms for insulin resistance // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.- 1999.- V.107.- P.97-106.
23. Dean B.M., Becker F., McNally J.M., Schwartz G., Gale E.A., Bottazzo G.F. Insulin antibodies in the pre-diabetic period: correlation with islet cell an­tibodies and the development of diabetes // Diabetologia.-1986.-V.29.- Р.339-342.
24. Atkinson M.A., Maclaren N.K., Riley W.J., Winter W.E., Fisk D.D., Spillar R.P. Are in­su­lin autoantibodies markers for insulin-dependent diabetes mel­li­tus? // Diabetes.-1987.-V.35.- Р.894-898
25. Ziegler A.G., Hummel M., Schenker M., Bonifacio E. Autoantibody ap­pea­rance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with T1D. The 2-year analysis of the German BABYDIAB study // Dia­be­tes.-1999.- V.48.- Р.460-468
26. Stankewich W., Fichna P., Korman E., Rewers M. insulin autoantibodies as an age dependent risk marker for type 1 diabetes in children of different population // Diabetologia.-2001.-V.44 (1).- Р. A256
27. Зак К.П., Малиновская Т.Н., Тронько Н.Д. Иммунитет у детей, больных сахарным диабетом //-К.: Книга плюс.-2002.- 112 с.;
28. Palmer J.P., Asplin C.M., Clemons P., Lyen K., Tatpati O., Raghu P.K., Pa­c­quette T.L. Insulin antibodies in insulin dependent diabetics before in­su­lin treatment // Science.- 1983.-V.222.- Р.1337-1339
29. McEvoy R.C., Wilt M.E., Ginsberg-Fellner F., Rubinstein P. Anti-insulin antibodies in children with type I diabetes mellitus: Genetic regulation of pro­duction and presence at diagnosis before insulin replacement // Diabetes.-1986.-V.35.- Р.634-651;
30. Vardi P., Dib S., Hleman M. et al. Competitive insulin autoantibody assay. Pro­spective evaluation of subjects at high risk for development of type 1 dia­be­tes mellitus // Diabetes.- 1987.- V.36.- P.1286-1291.
31. Verge C.F., Stenger D., Bonifacio E., Colman P.G., Pilcher C., Bingley P.J., Eisenbarth G.S. Combined use of autoantibodies (IA-2 autoantibody, GAD autoantibody, insulin autoantibody, cytoplasmic islet cell autoantibodies) in type 1 diabetes: Combinatorial Islet Autoantibody Workshop // Diabetes. – 1998.- V. 47, N 12. - P. 1857-1866.
32. Mueller P.W., Bingley P.J., Bonifacio E., et al. Predicting Type 1 Diabetes Using Autoantibodies: The Latest Results from the Diabetes Autoantibody Standardization Program // Diabetes technology and therapeutics.- 2002.- V.4, N 3.- P.397-400.
33. Лейтес С.М., Давтян Н.К., Липунова З.И. Влияние сыворотки больных сахарным диабетом на действие инсулина в отношении жировой ткани // Пробл. эндокринол.- 1970.- Т.16, N 1.- С. 31-35.
34. Лившиц И.Б., Корнеева И.Л. Комплексообразование инсулина с бел­ка­ми сыворотки крови в норме и при сахарном диабете // Вопросы лабо­ра­торной диагностики: Тез. докл. Минск.- 1975.- С. 87-89.
35. Мосин В., Морозова И., Саланда Б. Содержание свободного и свя­за­но­го с антителами инсулина у больных с впервые выявленным сахарным диа­бетом // Пр. эндокринологии.- 1980.- Т.26, № 5.- С.6-11.
36. Samaan N., Dempster W., Fraser R., Stillman D. Changes in levels of “ aty­pi­cal” circulating insulin after infusing “typical” insulin through the liver // J. Endocrinol.- 1963.-V. 26, Р.1-10.
37. Шаляпина В.Г. Физиология гормональной рецепции. Л.: Наука.- 1986.- 231 с.
38. Valverde A., Terruel T., Navarro P., Lorenzo M. Tumor necrosis factor-α causes insulin resistance and inhibits insulin-induced adipogenesis in fetal brown adipocytes // Endocrinology.- 1998.- V.139, N 3.- Р.1229-1238.
39. Winkler G., Salamon F., Szilvasi I. et al. Tumor necrosis factor-alpha as a link between obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus // Dia­be­to­logia.- 1997, Suppl.: 16th IDF Congress, Abstr. 698.
40. Storz P., Dоppler H., Pfizenmaier K., Mаller G.TNF inhibits insulin induсed STAT5 activation in differentiated mouse muscle cells pmi 28 // FEBS Lett.- 1998.- V.440, N 1-2.- Р. 41-45.
41. Vallance-Owen J., Lilley M. An insulin antagonist associated with plasma albumin // Lancet.- 1961.- V.15, N 7190.- Р. 804-806.
42. Vallance-Owen J., Lilley M. Insulin antagonism in the plasma of obese diabetics and prediabetics // Lancet. 1961.- V.15, N 7190.- Р. 806-807.
43. Jervell J., Vallance-Owen J. In-vivo effects of the sinalbumin insulin an­ta­go­nist and of B-chain albumin // Lancet. –1967.- V.1, N 7502.- Р. 21-22.
44. Петеркова В.А. Синальбумин – маркер диабетического генотипа / Тр. 2-го Моск. мед. ин-та. М.: 1976.- Т. 58, № 12.- С. 18-19.
45. Кудряшов Б.А., Ляпина Л.А. Получение и изучение некоторых физико-химических свойств диабетогенного фактора крови больных диабетом // Вопр. мед. химии. .-1989.- N 6.- С. 63-66.
46. Кудряшов Б.А., Пыттель Ю.А. Экспериментальный анализ пато­физио­логического значения “диабетогенного” фактора, присутствующего в крови животных при аллоксановом диабете // Пробл. эндокринол.- 1981.- Т.27, N 4.- С. 42-46.
47. Грачева Н.К., Мкртумова Н.А., Старосельцева Л.К. Выделение фрак­ции «связанного инсулина» с помощью электрофореза в поли­ак­рил­ами­д­ном геле // Пробл. эндокринол.- 1972.- Т.18, N 2.- С. 102-106.
48. Грачева Н.К., Харитоненков И.Г. Изучение «связанного инсулина» сы­во­роток крови доноров и больных сахарным диабетом методом кру­го­вого дихроизма // Пробл. эндокринол. –1978.- Т. 24, N 3.- С.102-106.
49. Грачева Н.К. Взаимодействие биотина с комплексной формой инсу­ли­на доноров и больных сахарным диабетом // Пробл. эндокринол.- 1980.- N 4.- С. 5-9.
50. Antoniades H. Gundersen K. Studies on the state of insulin in blood: dissociation of purified human blood insulin complex(es) by incubation with adipose tissue in vitro // Endocrinology.- 1961.- V.68, N 1.- Р. 36-42.
51. Antoniades H., Huber A., Boshell B., et al. Studies on the state of insulin in blood: properties of circulating “free” and “bound” insulin // Endo­cri­no­lo­gy.-1965.- V.76, N 4.- Р.709-721
52. Antoniades H. “Bound” insulin and tissue resistance to insulin // Lancet.- 1965.- V.2, N 7404.- Р.159-160.
53. Кэбот Е., Мейер М. Экспериментальная иммунохимия. М.: Медицина. – 1968.- 684с
54. Сологуб Л.И., Пашковская И.С., Гурская Н.И., Олексин Г.А. Ограни­чен­ный протеолиз инсулин-рецепторных комплeкесов в плазма­ти­чес­ких мембранах клеток животных // Тез. докл. 4-го съезда эндо­кри­но­ло­гов Украины. К.:- 1987.- С. 358-359.
55. Lipson K., Kolhatkar A., Donner D. Insulin stimulates proteolysis of the α-subunit, but not the β-subunit of its receptor at the cell surface in rat liver // Biochem. J.- 1989.- V.261, N 2.- Р.333-340.
56. Baumann G. Growth hormone binding protein – errant receptor or active player? // Endocrynology.- 1995.- V.136, N 2.- Р.377-378.
57. Hilsted J., Rasmusen M., Kjems L., Ho K. Impact of weight loss, insulin and proinsulin on growth hormone binding protein in obesity // Diabetologia.-1995.- V.38, N 1.- Р.131.
58. Berhanu P., Olefsky J. Photoaffinity labeling of insulin receptors in viable cultured human lymphocytes. Demonstration of receptor shedding and degradation // Diabetes.- 1982.- V.31.- Р.410-417.
59. Кульберг А.Я. Сходство строения вариабельных районов поли­пеп­тид­ных цепей иммуноглобулинов и внеклеточных районов рецепторов ин­сулина и гормона роста // Иммунология.- 1986.- № 2.- С.13-17.
60. Кульберг А.Я. Регуляторные белки – новая медико-биологическая проблема. // В кн.: Регуляторные Р-белки при инфекционных и других за­болеваниях (сб. научн. тр.). М.- 1990.- С.3-9.
61. Chan K., Spenser E. General aspekts of insulinlike growth factor binding proteins // Endocrine.- 1997.- V.7, N 1.- Р.95-97.
62. Оlefsky J., Reaven G.. Decreased insulin binding to lymphocytes from diabetic patients // J. Clin. Invest.- 1974.- V.54.- Р.1323-1328.
63. Freidenberg N., Henry , Klain H., Olefsky J. Decreased kinase activity of in­su­lin receptor from adipocytes of NIDDM subjects // J. Clin. Invest.- 1987.- V.79.- Р. 240-250.
64. Sinha M., Pories W., Flickinger G., Caro J. Insulin-receptor kinase activity of adipose tissue from morbidity obese humans with and without NIDDM // Diabetes.- 1987.- V.36, N 5.- Р. 620-625.
65. Kahn C. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes // Diabetes.- 1994.- V.43.- P.1066-1084.
66. Іванова Ж.В. Фізико-хімічні та імунохімічні властивості контр­ре­цеп­тор­них та контрінсулінових факторів плазми крові // Ендокринологія.- 1997.- Т.2, N 1.- С.56-61.
67. Корпачев В.В., Гурина Н.М., Иванова Ж.В. Роль специфических фак­то­ров сыво­рот­ки крови в нарушении связывания инсулина с рецеп­то­ра­ми плазматических мем­бран эритроцитов // Укр. биохим. журн.- 1994.-Т.66, N 4.- С.65-68.
68. Корпачов В.В., Гуріна Н.М., Бездробний Ю.В., Іванова Ж.В. Роль по­ру­шення рецепції інсуліну в патофізіологічній гетерогенності цук­ро­во­го діабету // Ендокринологія.- 1997.- Т.2, N 1.- С. 92-103.
69. Sundsten T., Ostenson C., Bergsten P. Differentially displayed serum pro­­teins of individuals with type 2 diabetes mellitus // Diabetologia.-2005.-V.48, N 1.-p.196.
70. Berson S., Yalow R., Bauman A., Rotschild M., Newerly K. Insulin 131I me­ta­bolism in human subjects: demonstration of insulin binding globulin in the cir­culation of insulin treated subjects // J. Clinical invesigation.- 1956.- V.35.- P.170-190.
71. Berson S., Yalow R. Antigens in insulin. Determination of specificity of porcine in­su­lin in man // Science.- 1963.- V.139.- Р. 844-912.
72. Gundersen K., Williams R. Insulin antagonism in serum of untreated dia­be­tics and in previously treated diabetics with ketoаcidosis // Proc. Soc. Exp. Biol. Med.- 1960.- V.105, N 2.- Р.330-393.
73. Ляшко К., Михайлова В., Древаль А. Антитела к инсулину при са­хар­ном диабете // Тер. Архив.- 1971.- Т. 43, № 12.-С.68-71.
74. Алексеев Ю.П. Иммунные свойства инсулина //Пробл. эндо­крино­л.- 1975.-Т.21.-С.102-115
75. Пляц О.М., Алексеев Ю.М. Определение титра антител к инсулину у больных с тяжелой формой сахарного диабета // Пробл. эндокринол. – 1977.- № 3.- С.12-14.
76. Asplin C., Hartog M., Goldie D. Change of insulin dosage, circulating free and bound insulin and insulin antibodies on transferring diabetes from con­ven­tional to higney purified porcine insulin // Diabetologia.- 1978.- V.14, N2.- P.99-105.
77. Folling I. Insulin-anti-insulin complexes // Acta Endocrinol. Suppl. (Copenh).- 1976.- V.205.- P. 199-209
78. Sanger F. Chemistry of insulin // Brit. Med. Bull.- 1960.- V.16.- Р.183-184.
79. Renold A., Soldner J., Steike J. Immunological studies with homologous and he­te­ro­lo­gous pancreatic insulin in the cow // CIBA Fond. Colloq. Endo­crinol.- 1964.- V.15.- Р.122.
80. Root M., Chance R., Galloway J. Immunogenicity of insulin // Diabetes.- 1972.- V.21, N 2.- Р. 649.
81. Генес С.Г. Про антигенність інсуліну і аутоімунний генез цукрового діабету // Фізіол журн.- 1975.- V. 21, № 4.-С. 553-562.
82. Reeves W.G. Insulin Antibody Determination: Theoretical and Practical Considerations // Diabetologia. – 1983. – V.24. – P. 399-403.
83. Космач П.И., Гордиенко В.М. Иммуногенность инсулина // Пробл. эндо­кри­нол.- 1974.- Т. 20, № 4.- С.104-111.
84. Morse J., Heremans J. Immunoelectrophoretic analysis of human insulin-binding an­ti­bo­dy and its papain-produced fragments // Lab. Clin. Med.- 1962.- V.56, N 6.- Р. 891-897.
85. Diaz Y., Wilkin T. Differencts in epitope restriction of autoantibodies to hafive human in­sulin (IAA) and antibodies to heterogous insulin (IA) // Diabetes.- 1987.- V. 36.- P.66-72.
86. Михеева Т.Г., Новохатский А.С., Хлябич Г.Н., Калинин Г.В., Ивасько Е.П., Батрак Е.Е., Ко­че­то­ва Е.В. Моноклональные антитела к инсулину, влияющие на его биологическую активность // Пробл. эндокри­нол.- 1991.- Т.37, № 2.- С. 59-62.
87. Allauzen S., Joly S., Granier C. et al. Immunoanalysis of human insulin using mo­no­clo­nal antibodies reveals antigenicity of evolutionarily conserved residues // Mol. Immunol.- 1995.- V.32, N 1.- Р.27-36.
88. Schroer J., Bender T., Feldmann R., Kim K. Mapping epitopes on the insulin molecule using monoclonal antibodies // Eur. J. Immunol.- 1983.- V.13.- P.693-700.
89. Storch M., Petersen K., Zicht T., Keep Z. Recognition of human insulin and proinsulin by monoclonal antibodies // Diabetes.- 1985.- V.34, N 8.- Р. 808-811.
90. Castano L., Zigler A.G., Zigler R., Shoelson S., Eisenbarth G.S. Cha­rac­te­ri­za­tion of insulin autoantibodies in relatives of patients with type 1 diabetes // Diabetes.-1993.-V.42.-Р.1202-1209;
91. Mennuni C., Santini C., Lazzaro D. Et al. Identification of a novel type 1 diabetes-specific epitope by screening phage libraries with sera from pre-diabetic patients // J. Mol. Biol.-1997.-V.268.-Р.599-606;
92. Koczwara K., Warncke K., Achenbach P. et al. Characterization of auto­re­ac­ti­ve and in­du­ced anti-insulin antibody epitopes in man and mouse // Dia­be­to­logia.- 2004.- V.47, N 1.- A. 184.
93. Achenbach P., Koczwara K., Knopff A. et al. Mature high-affinity immune re­s­pon­ses to (pro) insulin anticipate the autoimmune cascade that leads to type 1 diabetes // J. Clin. Invest.- 2004.- V. 114, N 4.- P. 589-597.
94. Eguchi Y., Uchigata Y., Yao K. et al. Longitudinal changes of serum insulin con­cen­tra­tion and insulin antibody features in persistent insulin autoimmune syndrome (Hi­ro­ta’s disease) // Autoimmunity.- 1994.- V. 19.- P.279-284.
95. Horton S.J., Galloway T.S., Devendra D., Wilkin T.J. Novel reagents for the assay of IAA idiotypes. Towards the standartisation of diabetes – predictive IAA mea­su­re­ment // Diabetologia.- 2003.- V.46, N 2, A.183.
96. Miao D., Yu L., Tiberty C. et al. ICA 512 (IA-2) epitope specific assays di­stin­guish tran­sient from diabetes associated autoantibodies // J. Auto­im­mu­nity.- 2002.- V.18.- Р.191-196.
97. Devendra D., Gallaway T.S., Horton S.J., Evenden A., Keller U., Wilkin T. The use of phage display to distinguish insulin autoantibody (IAA) from insulin antibody (IA) idiotypes // Diabetilogia.-2003.-V.46.- Р.802-809.
98. Devendra D., Galloway T.S., Horton S., Wilkin T.-J. Exploring the idiotypes of in­su­lin antibodies as markers for remission in TID // Diabet. Med.- 2004.-V.21, N 12.- Р.1316-1324.
99. Devendra D., Franke B., Gallaway T.S., Horton S.J., Knip M., Wilkin T. Dis­trict idiotypes of insulin autoantibody in autoimmune polyendocrine syndrome type 2 and childhood onset type 1 diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab.-2004.-V.89, N 10.- Р. 5266-5270
100. Gorus F.K., Vandewalle C.L., Winnock F. et al. Increased prevalence of ab­nor­mal immunoglobulin M, G and A concentrations at clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus: a registry-based study. The Belgian Diabetes Registry // Pancreas.- 1998.- V.16, N 1.- Р.50-59.
101. Халилова И.С., Гельфгай Е.В., Джохридзе Т.З., Джавадов С.А. Сравнительное изучение основных параметров иммунного статуса и антител к инсулину у больных СД // Иммунология.-1993.- №1.- с.46-47.
102. Durinovic-Bello I. Autoimmune diabetes: the role of T-cells, MHC mole­cu­les and autoantigenes // Autoimmunity.-1998.-V.27.-N3.-Р.159-177;
103. Petersen K.G., Khalaf A., Naithana V., Gattner H., Kerp L. IgG an­ti­bo­di­es to insulin and related peptides, a result of insulin treatment? // Diabetes Res. Clin. Pract.- 1989.- V.7, N 1.- Р.41-46.
104. Grammer L.C., Roberts M., Buchanan T.A. et al. Specificity of immu­no­globulin E and immunoglobulin G against human (recombinant DNA) in­su­lin in human insulin allergy and resistance // J. Lab. Clin. Med.- 1987.- V.109, N 2.- Р.141-146.
105. Ziegler A.G., Bonifacio E. No inverse relationship between total IgE levels and islet autoimmunity in children of parents with type 1 diabetes // Diabetes Care.- 2000.- V.23, N 8.- Р. 1205-1206.
106. Bruining G.J., Molenaer J., Tuk C.W., Lindemann J. Clinical time-course and characteristics of islet cell cytoplasmic antibodies in childhood diabetes // Diabetologia.- 1984.- V.26, N 1.- Р.24-29.
107. Bidet B., Beauvais F., Timsit J., Descours B., Chauveau M.E., Benveniste J. Presence of anti-insulin reaginic auto-antibodies of the IgG4 class in insulin-dependent (type 1) diabetic patients before insulin therapy // Int. Arch. Allergy Immunol.- 1993.- V.102, N 2.- Р.127-132.
108. Fuchtenbusch M., Kredel K., Bonifacio E. et al. Exposure to exo­ge­no­us insulin pro­mo­tes IgG1 and T-helper 2-associated IgG4 responses to in­su­lin but not to other isletautoantigens // Diabetes.-2000.- V. N 6.- Р. 918-925.
109. Bonifacio E., Scirpoli M., Kredel K. et al. Early autoantibody responses in pre­dia­be­tes are IgG1 dominated and suggest antigen-specific regulation // J. Immunol.- 1999.- V.163, N 1.- Р.525-532.
110. Moxness M., Foley J., Stene M. et al. Development and validation of radioligand bin­ding assays to measure total, IgA, IgE, IgG, and IgM insulin antibodies in human serum // Ann. N.Y. Acad. Sci.- 2003.- V.1005, N 11.- Р.265-268.
111. Finco-Kent D., Morrone A., Moxness M. et al. Development and validation of ra­dio­ligand binding assays to measure insulin specific IgG subclass antibodies in hu­man serum // Ann. N.Y. Acad. Sci.- 2003.- V.1005, N 11.- Р.259-264.
112. Andersen O.O. Insulin antibody formation: The influence of age, sex, infections, in­­sulin dosage and regulation of diabetes // Acta Endocri­nol.- 1972.- V.71.- Р.126-140.
113. Clemons P., Lyen K., Tatpati O., Raghu P.K., Pacquette T.L. Insulin antibodies in insulin dependent diabetics before insulin treatment // Science.- 1983.-V.222.-Р.1337-1339;
114. Bingley K.Y., Bonifacio E., Gale E.A.M. Predicting type 1 diabetes // The Diabetes Annual.- 1999.- N 12.- P. 1-20.
115. Жук Е.А. Впервые выявленный сахарный диабет 1 типа с по­зи­ции современной иммунологии // Им­мунология.- 1997.- № 2.- С. 16-18.
116. Rolle U., Ziegler A. Combined antibody screening for improved pre­dic­tion of IDDM - Modern strategies // Exp. and Clin. Endocrin.- 1997.- V.105.- Р. 1-14.
117. Bonifacio E., Christie M.R. Islet cell antigens in the prediction and prevention of insulin-dependent diabetes mellitus // Ann. Med.- 1997.- N 29.- Р.405-412.
118. Michel C., Boitard C., Bach J.F. Insulin autoantibodies in non-obese diabetic (NOD) mice// Clin. and Exp. Immunol.-1989.-V.75, N 3.- P.457-460
119. Yu L., Robles D.T., Abiru N. et al. Early expression of antiinsulin au­to­antibodies of humans and the NOD mouse: evidence for early deter­mi­na­tion of subsequent diabetes // Proc. Natl. Acad. Sci USA.- 2000.- V.15, N 4.- Р.1701-1706.
120. Wilkin T.J., Nicholson S. Autoantibodies against human insulin // Br. Med. J.- 1984.-V.288.- Р.349-352
121. Wilkin T.J., Hoskins P.J., Armitage M., Rodier M., Casey C., Diaz J-L., Pyke D.A., Leslie R.D. Value of insulin autoantibodies as serum markers for insulin dependent diabetes mellitus // Lancet.- 1985.-N 1.- Р.480-481;
122. Wilkin T.J., Schoenfeld S.L., Diaz J.L. et al. Systematic variation and dif­ferences in insulin-autoantibody measurements// Diabetes.- 1989.- V.38, N 2.- Р. 172-181.
123. Roll U., Christie M., Feuchtenbusch M., Payton M., Hawkes C., Zie­gler A.. Perinatal autoimmunity in offspring of diabetic parents: the German mul­ticenter BABY-DIAB stady. Detection of humoral immune responses to is­let antigens in early childhood// Diabetes.- 1996.- V.45.- Р. 967-973.
124. Verge C.F., Eisenbarth G.S. Natural history of autoimmunity in type I diabetes mellitus // Diabetes Mellitus. Philadelphia: Lippincon-Raven Pub­li­shers.- 1996.- P. 287-298.
125. Малыжев В. Инсулин-зависимый сахарный диабет как ауто­им­мун­ное заболевание. Им­му­но­диа­г­ностика, иммунопрофилактика // Ім­му­­нологія та алергологія.- 1998.- № 1-2.- С. 47-59.
126. Fajardo C., Carmona E., Sanchez-Cuenca J.M. et al. Different onsets of type 1 diabetes. Aged-based Immunological and clinical differences // Dia­­betologia.-1999.-V.42.- N 1.- Р.A96
127. Krischer J.P., Cuthbertson D.D., Yu L. et al. Screening strategies for the identification of multiple antibody-positive relative of individuals with type 1 diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab.- 2003.-V.88, N 1.- Р.103-108
128. Зверева Я.С., Дубинкин И.В., Зилов А.В., Таклас Н., Алексеев Л.П.. Иммунологические подходы к предикции инсулинзависимого са­хар­ного диабета // Пробл. эндокринол. - 1999. – № 6. – С. 3-6.
129. Zigler A.G., Hummel M., Schenker M., Bonifacio E. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 dia­be­tes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study // Diabetes.- 1999.- V.48.- Р.460-468.
130. Kasuga A., Maruyma T., Nakamoto S. et al. High-titer autoantibodies aga­inst glu­ta­mic acid decarboxylase plus autoantibodies against insulin and IA-2 predicts insulin re­quirement in adult diabetic patients // J. Auto­im­mu­ni­ty.- 1999.-V. 12.- P.131-135.
131. Naserke H.E., Bonifacio E., Ziegler A.-G. Prevalence, characteristics and diabetes risk associated with transient maternally acquired islet anti­bo­dies and persistent an­ti­bo­dies in offspring of parents with type 1 diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab.- 2001.- V.86, N 10.- P. 4826-4833.
132. Bingley P.Y., Bonifacio E., Williams A.Y., Genovese S., Bot­ta­z­zo G.F., Gale E.A. Prediction of IDDM in the general population: strategies ba­sed on combinations of autoantibody markers // Diabetes.- 1997.- V. 46, N 11.- Р.1701-1710.
133. Gottlieb P.A., Eisenbarth G.S. Diagnosis and treatment of pre-insulin dependent diabetes // Re­vi­ew Ann. Rev. Med. – 1998. – V. 49. – P. 391-405.
134. Kumulainen J., Kulmala P., Savola K., Lounamaa R., Ilonen., Reijo­nen H., Knip M., Akerblom H.K. Clinical, autoimmune, and genetic chara­c­te­ristics of very yung children with 1 diabetes // Diabetes Care.- 1999.- V. 22, N 12.- P.1950-1955.
135. Lorini R., Alibardi A., Vitali L. et al. Risk of type 1 diabetes de­ve­lop­ment in children with incidental hyperglycemia // Diabetes Care.- 2001.- V. 24.- N 7.- P. 1210-1216.
136. Ng W.Y., Thai A.C., Lui K.F., Cheah J.S. Occurrence of antibodies to insulin in patients with autoimmune thyroid disease // Ann. Acad., Med. Singapore.- 1993.-V.22, N 4.- Р.544-548.
137. Potter K.N., Wilkin T.J. The molecular specificity of insulin autoantibodies // Diabetes Metab. Res. Rev.-2000.-V.16.- P.338-353.
138. Taki H., Sugiyama E., Kobayashi M. False-positive result of systemic lupus erythematosus latex test induced by anti-insulin antibody // Scand. J. Rheumatol.- 2000.- V.29, N 4.- Р.270-271.
139. Alpigiani M.G., Cerboni M., Bertini I., Annunzio G., Haupt R., Iester A., Lorini R. Endocrine autoimmunity in young hatients with juvenile chronic arthritis // Clin. Exp. Rheumatol.- 2002.- V.20, N 4.- p.565-568.
140. Карлович Н.В., Махорт Т.В., Воронцова Т.В. Распространенность и характер аутоиммунной патологии щитовидной железы у лиц молодого возраста с сахарным диабетом типа 1 // Пробл. эндокринол.- 2005.- № 1.- С. 19-24.
141. Hirata Y. Autoimmune insulin syndrome – up to date // In hypo­gly­ce­mia. Andreani D., Marks V., Lefebvre P.J., Eds. New York, Raven.-1987.- Р.105-118 (Serono Symp. 38)
142. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Аутоиммунный инсулиновый син­дром как причина гипогликемических состояний // Пробл. эндо­кри­нол.- 1997.- № 4.- С. 48-51.
143. Heding L.G., Persson B., Stangerberg M. B-cell function in newborn infants of dia­be­tic mothers // Diabetologia.- 1980.- V.19, N 5.-P. 427-433.
144. Wellik S.R., de Vaciana M., Morgan M.A., Berkowitz K.M., Arquilla E.R. Naturally occurring insulin autoantibodies in neonates of normal pregnancies and their relationships to insulinemia and birth weight // Am. J. Obstet Gynecol.- 1995.-V.173.-Р.1878-1884
145. Lindberg B., Ivarsson S.-A., Landin-Olsson M. et al. Islet-auto­anti­bo­di­es in cord blood from children who developed type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus before 15 years of age // Diabetologia.-1999.-V.42.-Р.181-187
146. Zigler A.G., Hillebrand B., Rabl W. et al. On the appearance of islet associated autoimmunity in offspring of diabetic mother: a prospective study from birth // Diabetologia.-1993.-V.36.- Р.402-408;
147. Bilbao J.R., Calvo B., Urrutia I., Linares A., Castano L. Anti-insulin ac­tivity in normal newborn cord-blood serum // Diabetes.- 1997.-V.46.-P.713-716
148. Rajaram S., Baylink D.J., Mohan S. Insulin-like growth factor-binding protein in serum and other biological fluids: regulation and functions. //Endocr. Rev.- 1997.- V.18.-Р.801-831
149. Clarc P.M., Clarc P.M. Assays for insulin, proinsulin(s) and C-peptide // Ann. Clin. Bio­chem.-1999.-V.36.-Р.541-564;
150. Armitage M., Wilkin T., Wood P., Casey C., Loveless R. Insulin auto­an­tibodies and insulin assay // Diabetes.-1988.-V.37.-Р.1392-1396
151. Kohse K.P., Wisser H. Antibodies as a source of analytical errors // J. Clin. Chem. Clin. Bio­chem.-1990.-V.28.-Р.881-892
152. Sapin R., The interference of insulin antibodies in insulin immu­no­met­ric assays // Clin. Chem. Lab. Med.- 2002.- V.40, N 7.-Р.705-708
153. Hanning I., Home P., Alberti K. Measurement of free insulin con­cen­t­ra­tions: the influence of the timing of extraction of insulin antibodies // Diabetology.- 1985.- V. 28.- Р. 831-835.
154. Francis A., Hanning I., Alberti K. The influence of insulin antibody levels on the plasma profiles and action of subcutaneously injected human and bovine short acting insulins // Diabetologia.- 1985.- V. 28.- P. 330-334.
155. Peters A., Klose O., Hefty R. et al. The influence of insulin antibodies on the pharmacokinetics of NPH insulin in patients with type 1 diabetes treated with human insulin // Diabet. Med.- 1995.- V.12.- Р. 925-930.
156. Thomas J.W. Antigen-specific responses in autoimmunity and tole­rance // Immunol. Res.-2001.-V.23.- Р.235-244;
157. Davidson J., Ramirez L., Rascin P., Selam J. Transfer of patients with diabetes from semisynthetic human insulin to human insulin prepared by recombinant DNA technology using baker’s yeast: a double-blind, randomized study // Clin. Ther.- 1991.- V.13, N 5.- P.557-568.
158. Davis S., Thompson C., Peak M., Brown M., Alberti K. Effects of hu­man insulin on insulin binding antibody production in nondiabetic subjects // Dia­betes Care.- 1992.- V.15.- P.124-126.
159. Beaufort C., Sodoyez J., Koch M. et al. Insulin autoantibodies and immune response to human insulin therapy in 24 type 1 (insulin-dependent) diabetic children: superiority of radio binding assay over solid phase assay // Diabetes Res. Clin. Pract.- 1993.- V. 21, N 1.- Р.19-24.
160. Herrath M.G., Eisenbarth G., Bot S. et al. Prevention of Type 1 Diabetes after DNA immunization with Plasmids Ins B and IL-4 or IL-10// 62nd Annual Meeting and Scientitic Sessions (ADA), June 14-18, San Francisco.- 2002.- 1068р.
161. Ярошевский Ю.А., Степанова Н.А. Связанный с белками инсу­лин крови у больных с инсулинорезистентной формой сахарного диа­бе­та // Сов. мед.- 1983.-№ 10.- С. 29-31.
162. Арутюнян Н.А., Тихонова Н.Е. О причинах резистентности к ин­су­лину при нарушении толерантности к глюкозе у лиц с нормальной мас­сой тела // Пробл. эндокринол.- 1985.- № 4.- С. 6-9.
163. Ueno H., Nishiyama A., Akita M., Watanabe T., Fukumura Y., Na­ga­shi­ma K., Ushijima Y., Kobayashi I. The measurement of insulin antibodies and insulin autoantibodies by enzyme-linked immunosorbent assay using re­co­mbinant human insulin antigen and its clinical application // Nippon Nai­bunpi Gakkai Zasshi.-1994.-V.70, N 6.- Р.585-596
164. Bistritzer T., Sack J., Theodor R., Weissglass L., Ben-Bassat I., Lahav M. Correlation Between HbA1c, Purified Insulin, Diabetic Control, and In­su­lin Antibodies in diabetic Children // Hormone Res.-1984.-V. 20.- Р. 178-185.
165. Dozio N., Scavini M., Beretta A., Sarugeri E., Sartori S., Belloni C., Dosio F., Savi A., Fazio F., Sodoyez J.C., Pozza G. Imaging of the bufering effect of insulin antibodies in the autoimmune hypoglycemic syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998. – V. 83, N 2. – P. 643-648.
166. Fineberg S., Huang Y., Brunelle R., Gulliya K., Anderson Y. Effect of long-term exposure to insulin lispro on the induction of antibody response in patients with type 1 or type 2 diabetes // Diabetes Care.- 2003.- V.28, N 1.- P.89-96.
167. Dorchy H., Duchateau J., Bosson D., D’Hooge D. Transfer from purified porcine insulins to semisynthetic human insulins decreases insulin and circulating immune complexes in diabetic children and adolescents. A two-year follow-up // Diabete Metab.- 1989.- V.15, N 3.- P.107-110.
168. Goswami R., Jaleel A., Kochupillai N. Insulin antibody response to bo­vine insulin therapy: functional significance among insulin requiring young diabetics in India // Diabetes Res. Clin. Pract.- 2000.- V.49, N 1.- P.7-15.
169. Lauritano A., Clements R., Bell D. Insulin antibodies in non-insulin-dependent diabetes mellitus: effect of with semisynthetic human insulins // Clin. Ther.- 1989.- V.11, N 2.- P. 68-277.
170. Davidson J. Transferring patients with insulin-dependent diabetes mellitus from animal-source insulins to recombinant DNA human insulin: clinical experience // Clin. Ter.- 1989.- V.11, N 3.- P.319-330.
171. Fletcher J., Barnett A., Pyke D., Volkmann H., Hartog M., Perrett A., Bhakri H., Leatherdale B., Harrison H. Transfer from animal insulins to semisynthetic human insulin: a study in four centers // Diabetes Res.- 1990.- V.14, N 4.- P.151-158.
172. Lam H., Ho L., Tang K., Wang L., Kwok C., Liu Y., Hsiao L., Li S. Immunogenicity of highly purified porcine and human insulin in diabetic patients with high titers of insulin antibody // Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi.- 1989.- V.88, N 4.- P. 346-351.
173. Lacigova S., Perusicova J., Dohnalova L., Mertl J. Clinical experience with changing type 1 diabetics from animal to human insulin administered by the NovoPen applicator // Vnitr. Lek.- 1997.- V.43, N 3.- P.137-141.
174. Ellerhorst J., Comstock J., Nell L. Protamine antibody production in diabetic subjects treated with NPH insulin // Am. J. Med. Sci.- 1990.- V.299, N 5.- P.298-301.
175. Airaghi L., Lorini M., Tedeschi A. The insulin analog aspart: a safe alternative in insulin allergy // Diabetes Care.- 2001.- V.24, N 11.- P.2000.
176. Ottesen J.L., Nilsson P., Jami J., Weilguny D., Duhrkop M, Buccihini D, Havelund S., Fogh J.M. The potential immunogenicity of human insulin and insulin analogues evaluated in a transgenic mouse model // Dia­be­to­lo­gia.- 1994.- V.37.- Р.1178-1185.
177. Yasuga H., Nagata M., Moriyama H. et all. Human insulin analog in­su­lin aspart does not cause insulin allergy // Diabetes Care.- 2001.- V. 24, N 11.- Р. 2008-2009.
178. Gomes-Perez F.J., Hernandez-Jimenez S., Aguilar-Salinas G.A., Rull J.A. Insulin analogues. A critical review // Rev. Invest. Clin.- 2002.- V.54, N 6.- p.527-541.
179. Garg S., Anderson J., Perry S., Mackenzie T., Jennings M., Hansen M., Chase H. Long-term efficacy of humalog in subjects with type 1 dia­be­tes mellitus // Diabet Med.- 1999.-V.16, N 5.- P.384-387.
180. Raskin P., Riis A., Guthrie R.A., Jovanovic L., Leiter L. Use of in­su­lin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the ma­na­ge­ment of patients with type 1 diabetes // Diabetes Care.- 2000.- V. 23.- Р. 583-588.
181. Owen W.E., Roberts W.L. Cross-reactivity of three recombinant insu­lin analogs with five commercial insulin immunoassays // Clin. Chem.- 2004.- V.50, N 1.- Р.257-259.
182. Михкла С., Иванова Т. Об определении антител к инсулину // Пробл. эндокринол. и гормонотерап.- 1966.- T.12, № 2.- C. 63-68.
183. Andersen O., Brufeldt K., Abildgard F. A method for quantitative de­ter­mination of insulin antibodies in human plasma // Acta Endocrinol.- 1972.- V.69.- Р.195-208.
184. Christiansen A. Radioimmunoelectrophoresis in the determination of insulin bindihg to IgG. Methodological studies // Hormone and Metabolic Research.- 1973.- V.5, N 3.- P.147-154.
185. Sebriаcova M., Little J. A method for the determination of plasma insulin antibodies and its application in normal and diabetic subjects // Diabetes.- 1975.- V.22.- P.30-40.
186. Gennaro W., Van Norman Y. Quantitation of free, total and antibody – bound insulin in insulin-treated diabetics // Clin. Chemistry.- 1975.- V. 21, N 7.- Р. 873-879.
187. Gerbitz K., Kemmer W. Method for rapid quantatitation and cha­rac­terization of insulin antibodies // Clin. Chem.-1978.- V.25.- P.890-894.
188. Wolk M., Kieselstein M., Hamburger R., Jaul E. Association between high concentration of antibodies to insulin and some diseases common in the elderly // Gerontology.- 1993.- V.39, N 6.- Р.334-337.
189. Сорокина Н., Гаврилова Е., Егоров А., Донецкий И. Ис­поль­зо­ва­ние иммуноферментного ана­ли­за для контроля активности анти­сы­во­ро­ток к инсулину // Журнал микробиологии, эпи­демио­ло­гии и им­му­но­логии.- 1985.- № 4.- С.73-76.
190. Манолов А. Твердофазные радиоиммунные и иммуно­фер­мент­ные методы для количественного экспресс-анализа в микробиологии // ЖМЭИ.- 1985.- № 4.- С.100-107.
191. Welborn T., Richards R., Frazer T. Simple test for insulin antibodies in sera, using 125I-insulin and ethanol precipitation // Br. Med. J.- 1967.- N 1.- Р. 719-722.
192. Nakagawa S., Hidetaka N., Sasaki T. A Simple Metod for the De­ter­mi­nation of Serum Free Insulin Levels in Insulin-treated Patients // Dia­be­tes.- 1973.- V.22, N 8.- P.590-600.
193. Saccamanno K., Taccagni G., Bosi E., Preti P., Dozio N., Cantaboni A. Immunoelectron mikroskopy: a new method for detection of insulin antibodies // J. Histochem. Cytochem.- 1993.- V. 41, N 8.- Р. 1233-1239.
194. Wilkin T., Nicholson S., Casey C. A micro-ensyme linked immu­no­sor­bent assay for insulin antibodies in serum // J. Immunol. Metods.- 1985.- V.76.- P. 185-194.
195. Dahl-Jorgensen K., Torjensen P., Hannsen K., Sandvik L., Aagen S. Increase in insulin antibodies during continuous subcutaneous insulin infusion // Diabetes.-1987.-V.36, N 1.- p.1-5.
196. Scatchard L. The attractions of proteins for smoll molecules and ions // Ann. N. Y. Acad. Sc.- 1949.- V.51, N 6.- P.123-132.
197. Vardi P., Dib S., Hleman M. et al. Competitive insulin autoantibody assay. Prospective evaluation of subjects at high risk for development of type 1 diabetes mellitus // Diabetes.- 1987.- V.36.- P.1286-1291.
198. Dib S., Freire M., Mirande W., Russo E. Detection of insulin anti­bo­di­es by radioassay and ELISA: interrelation and correlation with metabolic con­trol type I diabetes // Braz. J. Med. Biol. Res.- 1994.- V. 27, N 2.- Р. 1167-1180.
199. Koch M., Sodoyez Y., Sodoyez-Goffaux F., Dozio N., Silvio L., Kurtz A. Is quantitative assessment of insulin antibodies feasible? // Diabetologia.-1989.- V.32.- P.774-778.
200. Engval E., Perlman P. Enzyme-linked immunosorbent assay. ELISA III. Quantation of specific antibodies by enzyme-labeted anti-im­mu­no­glo­bu­lin in antigen coated tubls // J. Immunol.- 1972.- V. 109.- Р. 129-135.
201. Вербов В. Принципы твердофазного иммуноферментного ана­ли­за. Твердо­фаз­ный иммуно­фер­ментный анализ // Ленинград.- 1988.- С. 3-27.
202. Егоров А.М., Осипов А.П., Дзантиев Д.Б., Гаврилова Е.М. Теория и практика иммуноферментного анализа. М.: Высшая школа.- 1991.- 287 с.
203. Руденко А.В., Кругликов В.Т. Иммуноферментный анализ. 30 лет диаг­нос­ти­ческой практики // Лаб. диагностика.- 1999.- № 3.- С. 11-20.
204. Чумак Р. Иммуноферментный анализ и рекомбинантные анти­ге­ны // Лаб. диагностика.- 1999.- № 3.- С. 3-6.
205. Раєвська Г.Є., Співак М.Я., Пилипенко В.Г., Ростоміра Н.М., Тка­чі­кова Л.М. Отримання пероксидазних кон’югатів для виявлення ВІЛ-спе­цифічних антитіл методом імуноферментного аналізу // Імунологія та алергологія.- 2002.- № 2-3.- С.39-42
206. Самуилов В.Д. Иммуноферментный анализ // Соросовский образовательный ж.- 1999.- № 12.- С.9-15
207. Williams A., Bingley P., Bonifacio E., Palmer J., Gale E. A novel mic­ro-assay for insulin autoantibodies // J. Autoimmun. – 1997. – V. 10. – P. 473-478.
208. Naserke H., Bonifacio E., Ziegler A. Immunolobulin G insulin autoantibodies in BABYDIAB offspring appear postnatally: sensitive early detection using a protein A/G-based radiobinding assay // J. Clin Endocrinol. Metab-. 1999.- V.84, N 4.- P.1239-1243.
209. Woo W., Gasse J., Zhou Z. et al. A novel high-troughput method for accurate, rapid, and economical measurement of multiple Type 1 diabetes autoantibodie // J. Immunol. Metods.- 2000.- V.244, N 1-2.- P. 91-103.
210. Галыбин А.А., Ермолин Г.А., Курмакова Л.В. Твердофазный иммуноферментный метод количественного определения антител к инсулину // Вопр. мед. хим.- 1986.- V. 32, № 3.- С. 136-139.
211. Nell L., Virta V., Thomas Y. Application of rapid enzyme-linked immunosorbent microassay (ELISA) to study human anti-insulin antibody // Diabetes.- 1985.- V. 34.- P.60-66.
212. Nell L.J., Hulbert C., Arem R. et al. Factors affecting the insulin auto­antibody ELISA // Autoimmunity.- 1989.- V.2, N 4.- P. 299-309.
213. Casiglia D., Giardina E., Triolo G. IgG auto-anti-idiotype antibodies against antibody to insulin in insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. Detection by capture en­zy­me linked immunosorbent assay (ELISA) and relationship with anti-insulin antibody le­vels // Diabetes Res.- 1991.- V.16, N 4.- Р. 181-184.
214. Diaz J.L., Wilkin T. Comparison of liquid phase radio-binding assay and solid phase ELISA for measurement of insulin antibodies and insulin autoantibodies in serum // Diabet. Med. –1986.- V.3, N 4.- Р. 316-321.
215. Пивень Н., Гончарик А., Шкуматова Г. Радиоиммунологическая тест-система для определения противоинсулиновых антител // Мед. Радиология и радиационная безопасность.- 1998.- Т.43, № 4.- С.37-40.
216. Greenbaum C.J., Wilkin T.J., Palmer J.P. Fifth International Serum Exchange Workshop for Insulin Autoantibody (IAA) Standardization. The Immunology and Diabetes Workshops and participating laboratories // Diabetologia.-1992.- V. 35, N 8.- P. 798-800.
217. Greenbaum C., Palmer J., Kuglin B., Koeb H. Insulin autoantibodies measured by radioimmunoassay methodology are more related to insulin-dependent diabetes mellitus than those measured by ensyme-linked immunosorbent assay: results of the Fourth International workshop in the Standartisation of in­sulin Autoantibody Measurment // J. Clin. Endocrinol. Metab.- 1992.- V. 74, N 5.- Р. 1040-1044.
218. Verge C., Stenger D., Bonifacio E., Colman P., Pilcher C., Bin­g­ley P., Eisenbarth G. Combined use of autoantibodies (IA-2 auto­an­ti­bo­dy, GAD autoantibody, insulin autoantibody, cytoplasmic islet cell auto­anti­bo­dies) in type 1 diabetes: Combinatorial Islet Autoantibody Workshop // Dia­betes. – 1998.- V. 47, N 12. - P. 1857-1866.
219. Wacker M., Heikkila S., Kankaanpaa P. et al. Evaluation of a new method for quantification of insulin autoantibodies // Diabetologia.- 2003.- V. 46, N 2.- Р. 318.
220. Mueller P.W., Bingley P.J., Bonifacio E., et al. Predicting Type 1 Diabetes Using Autoantibodies: The Latest Results from the Diabetes Autoantibody Stan­dardization Program // Diabetes technology and therapeutics.- 2002.- V. 4, N 3.- P.397-400.
221. Коллинз У.П. Новые методы иммуноанализа // М.: Мир.- 1991.- 279 с.
222. Туркова Я. Аффинная хроматография. // Пер. с англ. М.-1980.-114 с.
223. Остерман Л.А. Хроматография белков и нуклеиновых кислот / М.: “Нау­ка”. – 1985. – 536c.
224. Singh P., Goldman J., Jackson C.E. Preparation and in vitro evaluation of a new extracorporeal dialyzed with immobilized insulin // Artif Organs.- 1982.- V.6, N 2.- Р. 145-150.
225. Brаdford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilising the principle of protein – dye binding // Anal. Biochem.- 1976.- V. 72.- Р. 248-254.
226. Раєвська Г.Є., Співак М.Я. Сучасні методи лабораторної діагностики ВІЛ-інфекції // Мікроб. ж..- 2000.- Т.62, № 4.- С.56-65.
227. Іванська Н.В., Кислих О.М., Максименюк О.В., Сергеєва Т.А., Ра­єв­ська Г.Є., Пилипенко В.Г. Практичний посібник з імуноферментного аналізу // Київ.- 2003.- 48с.
228. Меншиков В.В. Клинический диагноз – лабораторные основы // М.: Лаб.информ.-1997.-320с.
229. Jackson P.A., Dixon K. Preparation of human antibodies to insulin // J. Im­mu­nol. Metods.- 1977.- V.14, N 3-4.- Р.201-211.
230. Laemmli U. Cleavаge of structural protein during the assеmbly of the head of bacteriophage T4 // Nature.- 1970.- V. 227, N 5259.- Р. 680-685.
231. Ванеева Л.И., Гридчина И.Ю., Пантелеев О.А. и др. Изучение сорб­ционной способности полистироловых планшетов, используемых в ИФА // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.- 1986.-№9.- С.44-48
232. Rowell V. Solid phase guide // Denmark: Nunc A/S. 1999.- 177р.
233. Arakawa T., Timasheff S.N. Stabilization of protein structure by sugars // Biochemistry.- 1982.- V. 21.- Р.6536-6544.
234. Гончаренко В.С., Раєвська Г.Є., Кас’яненко Т.В., Ганова Л.А., Шимко Н.М. Порівняльне вивчення використання ο-фенілендіаміну та тетра­ме­тил­бензидин в імуноферментному аналізі для діагностики ВІЛ-інфекції, ге­патитів В і С та сифілісу // Імунологія та алергологія.- 2002.- № 4.- С.18-21.
235. Масяго А.В. Некоторые ошибки при постановке ИФА // Кольцово.- 2002.- 31с.
236. Vardi P., Ziegler A.G., Mathews Y.H. et al. Concentration of insulin auto­anti­bo­di­es at onset of type I diabetes: inverse log-linear correlation with age// Diabetes Care.- 1988.-V. 11.- Р. 736-739.
237. Home P.D., Lindholm A., Riis A. Insulin aspart versus human insulin in the management of long-term blood glucose control in type 1 diabetes: a ran­do­mized controlled trial // Diabet. Med.- 2000.- V.17.- P.762-770.

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