

# Роль межклеточной молекулы адгезии-1 в развитии диабетической ретинопатии

Т.В. Кочемасова, М.В. Шестакова, Т.М. Миленская,  
Н.Б. Смирнова, В.А. Горелышева, Е.Р. Полосухина,  
А.Ю. Барышников, И.И. Дедов

*Эндокринологический научный центр  
(дир. - акад. РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва  
Российский Онкологический научный центр им. акад. Н.Н. Блохина  
(дир. - акад. РАМН М.И. Давыдов) РАМН, Москва*

**Д**иабетическая ретинопатия (ДР) с момента первых описаний и до настоящего времени считается крайне тяжёлым и прогностически неблагоприятным осложнением сахарного диабета (СД) [1, 9, 10, 14, 16, 18, 19]. Клиническая картина ДР и патогенетические особенности её развития на разных этапах заболевания достаточно хорошо изучены и представлены в работах как отечественных, так и зарубежных авторов [1 – 3, 16, 23, 25]. Накоплено немало сведений, позволяющих развить наши представления на формирование ДР [6 – 8, 11, 12, 27, 29]. В последнее время большой интерес вызывает механизм межклеточных взаимодействий, нарушение которого может приводить к «повреждению» привычных клеточных коопераций, необходимых для нормального функционирования органов и тканей [13, 15, 17, 28]. Изучается значение подобных механизмов в развитии сосудистых осложнений СД, в частности, ретинопатии [4, 20, 22, 24, 26]. Межклеточные взаимодействия регулируются системой цитокинов [13, 15, 17]. Последние воздействуют на особые белковые структуры – молекулы адгезии, которые экспрессируются на поверхности различных клеток – эндотелиальных, мезангиальных, форменных элементах крови, экстрацеллюлярном матриксе и др. [13, 15, 17]. Многочисленные исследования последних лет посвящены роли дисфункции перечисленных клеток в развитии микро- и макрососудистых осложнений СД [3, 11, 17, 20].

В настоящее время ведётся работа по выяснению патогенетической роли лейкоцитов в развитии и прогрессировании ДР [11, 23, 26, 29]. Молекулы адгезии могут рассматриваться как косвенные показатели активационно-адгезионной способности клеток [11, 16]. Реакции с участием молекул адгезии и их контррецепторов между эндотелиальными клетками и форменными элементами крови внутри сосудов мелкого и крупного калибра в условиях неблагоприятных метаболических, гемодинамических и реологических сдвигов при СД могут способствовать возникновению зон микротромбоза [5, 23].

Этот факт имеет особое значение для микрососудов сетчатки, так как появление участков окклюзии уже на ранних стадиях развития СД может способствовать ишемии, ускоряя темпы формирования ДР [2, 16, 23, 25, 28]. Чтобы уловить эти изменения, необходимо проведение флюоресцентной ангиографии сосудов сетчатки [16].

В ходе экспериментальных и клинических исследований обнаружено повышение уровня растворимых форм молекул адгезии в сыворотке крови на разных стадиях ДР [21, 24, 26, 27]. Иммунофенотипирование с определением экспрессии антигенположительных клеток также позволяло выявлять их высокий процент (чаще всего предметом изучения были лейкоциты и тромбоциты) [7, 26]. То обстоятельство, что указанное повышение удавалось зафиксировать уже на ранних стадиях СД при отсутствии офтальмоскопических признаков ретинопатии на глазном дне, позволило некоторым авторам высказать мысль о возможном неблагоприятном прогностическом значении высокого уровня адгезинов [25].

Целью настоящего исследования явилось определение экспрессии межклеточной молекулы адгезии -1 (ICAM-1, от англ. Intercellular Adhesion Molecule -1, CD 54) лейкоцитами у больных СД I типа при разных стадиях ДР.

Обследовано 85 пациентов с СД I типа (39 мужчин и 45 женщин) и 17 лиц контрольной группы (7 мужчин и 10 женщин). Средний возраст в обеих группах составил  $26,5 \pm 0,6$  лет.

Все больные СД I типа были разделены на 5 групп:

- 1-я группа (n=19)- с впервые выявленным СД I типа (длительность заболевания от 6 до 18 недель);
- 2-я группа (n=21)- с длительным течением СД I типа (медиана длительности заболевания  $12,8 \pm 1,2$  лет) и отсутствием признаков ретинопатии (ДР 0);
- 3-я группа (n=13)- с длительным течением СД I типа (медиана длительности заболевания  $13,1 \pm 1,6$  лет) и непролиферативной стадией ретинопатии (ДР 1);

4-я группа (n=9)- с длительным течением СД 1 типа (медиана длительности заболевания  $15,8 \pm 1,2$  лет) и препролиферативной стадией ретинопатии (ДР 2);

5-я группа (n=23)- с длительным течением СД 1 типа (медиана длительности заболевания  $26,1 \pm 1,2$  лет) и пролиферативной стадией ретинопатии (ДР 3).

Из исследования исключались лица с наличием других аутоиммунных заболеваний, воспалительных очагов любой локализации, болезней печени и почек, злокачественных новообразований, заболеваний системы крови. Офтальмологическое обследование проводили с помощью методов прямой и непрямой офтальмоскопии с фотографированием глазного дна на фундус-камере FF5 «Zeiss». Диагноз и стадию ДР устанавливали согласно классификации E.Kohner и M.Porta [25,]. Лабораторное обследование включало биохимические исследования крови с определением уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ). Определение экспрессии CD 54 (ICAM – 1) на поверхности лейкоцитов (лимфоцитов и гранулоцитов) проводили при помощи моноклональных антител (МКА) против соответствующих антигенов в реакции непрямой иммунофлюоресценции, результаты учитывали на проточном цитометре FACS can (Beckton Dickinson). К 100 мл периферической крови добавляли 20 мкл МКА и инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре, после чего клетки отмывали центрифугированием в PBS в течение 7 мин при 1500 об/мин. Затем к клеткам добавляли по 20 мкл меченой антисыворотки барана против Ig мыши линии BALB/C (производство НПЦ «МедБиоСпектр») и инкубировали 30 мин при 4°C. Для удаления эритроцитов к клеткам добавляли 2 мл лизирующего раствора (Beckton Dickinson) и тщательно перемешивали на вортексе. Инкубировали при комнатной температуре, в защищённом от света месте в течение 10 мин. Центрифугировали 7 мин при 1500 об/мин. После проведения процедуры лизиса клетки отмывали дважды в PBS, после чего ресуспендировали в PBS, содержащем 1% формалина и 0,1% азида натрия. Экспрессию антигенов на лимфоцитах и гранулоцитах учитывали на цитофлуориметре FACScan (Beckton Dickinson). Гейт (окно) популяции клеток устанавливали на основе комбинации светорассеяния и размера

клеток. При учёте реакции подсчитывали 10 000 событий. Каждый маркёр считали диагностически значимым, если он выявлялся не менее чем на 10 % исследуемых клеток.

Антитела были любезно предоставлены профессором А.Ю.Барышниковым. Статистическая обработка материала проведена в отделе компьютеризации ГНЦ РАМН совместно с Б.В.Зингерманом с использованием программы Excel и Statistica. Оценка достоверностей различий средних величин для независимых переменных осуществлялась по критерию Стьюдента (t).

В 1-й группе у 6 пациентов методами прямой и непрямой офтальмоскопии были выявлены нечёткость границ зрительного нерва и единичные микроаневризмы в макулярной области. У остальных лиц офтальмоскопически признаков очаговой диабетической патологии на сетчатке не обнаруживали. При фотографировании картины глазного дна описанные изменения у 6 пациентов были подтверждены, а ещё у 3 документировано наличие единичных микроаневризм в макулярной области. На основании данных, полученных при клиническом и офтальмоскопическом обследовании, разделили больных с впервые выявленным СД 1 типа на 2 подгруппы: подгруппу А – с начальными признаками ДР и подгруппу В – без ДР. Клиническая характеристика этих больных и контрольной группы представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, лица контрольной группы и подгрупп А и В были сопоставимы по полу и возрасту. Достоверных различий по длительности от момента постановки диагноза СД 1 типа, уровню HbA1c, ХС и ТГ между больными в указанных подгруппах обнаружено не было ( $p > 0,05$ ). Обращает внимание тот факт, что у больных подгруппы А длительность от момента диагностики СД была больше, чем у больных в подгруппе В, составляя  $18 \pm 5$  и  $6 \pm 1,7$  недель, соответственно. В то же время, уровень HbA1c в подгруппе А был ниже ( $8,0 \pm 0,47$  %), чем в подгруппе В ( $9,2 \pm 0,46$  %).

Таблица 1

Клиническая характеристика подгрупп пациентов с впервые выявленным СД 1 типа (M±m)

Показатели	Контрольная группа	Подгруппа «А»	Подгруппа «В»
Число случаев	17	9	10
в т.ч. мужчин	7 (41%)	4 (44%)	6 (60%)
женщин	10 (59%)	5 (56%)	4 (40%)
Возраст, годы	$26,4 \pm 0,51$	$24,9 \pm 1,9$	$24,8 \pm 1,6$
Длительность от момента постановки диагноза СД 1 типа (в неделях)	–	$18 \pm 5$ (0-39)	$6 \pm 1,7$ (0-14)
Hb A1c, %	Менее 6,4	$8,0 \pm 0,47$	$9,2 \pm 0,46$
Общий холестерин сыворотки крови, ммоль/л	$4,0 \pm 0,27$	$5,34 \pm 0,43$	$5,45 \pm 0,82$
Триглицериды сыворотки крови, ммоль/л	$0,99 \pm 0,08$	$1,16 \pm 0,14$	$1,86 \pm 0,07$

Таблица 2

## Экспрессия ICAM-1 (CD 54) на лимфоцитах и гранулоцитах у больных с впервые выявленным CD 1 типа

Экспрессия CD 54, (%)	Показатели	Контрольная группа	Подгруппа «А»	Подгруппа «В»
	На лимфоцитах Норма (M±2m) от - до	12,41±3,02 6,36 – 18,46	28,36±5,89* < 0 (0%) N2 (22%) > 7 (78%)	15,88±6,54 < 5 (50%) N1 (10%) > 4 (40%)
На гранулоцитах Норма (M±2m) от - до	8,33±3,01 2,32 – 14,34	57,75±11,32** < 1 (11%) N0 (0%) > 8 (89%)	22,40±11,21 < 3 (30%) N4 (40%) > 3 (30%)	

Примечание: \* – достоверно отличается от показателей в контрольной группе ( $p < 0,05$ ), достоверных различия с подгруппой «В» не выявлено;

\*\* – достоверно отличается и от контрольной группы ( $p < 0,005$ ) и от подгруппы «В» ( $p < 0,05$ ).

Замеченная разница, хотя и статистически не достоверная, демонстрирует, что не только качество компенсации СД может обусловить темпы нарастания осложнений.

Интересны данные проведенного иммунологического обследования пациентов (табл. 2). В подгруппе А установлен более высокий, чем в контрольной группе, процент CD 54 позитивных лимфоцитов ( $28,36 \pm 5,89$  vs  $12,41 \pm 3,02$  %;  $p < 0,05$ ), но статистически достоверно не отличающийся от такового в подгруппе В ( $28,36 \pm 5,89$  vs  $15,88 \pm 6,54$  %;  $p > 0,05$ ). Для подгруппы А был характерен очень высокий процент CD 54 позитивных гранулоцитов ( $57,75 \pm 11,32$  %), достоверно отличающийся и от контрольной группы ( $p < 0,005$ ) и подгруппы «В» ( $p < 0,05$ ), в которых он был равен  $8,33 \pm 3,01$  % и  $22,40 \pm 11,21$  % соответственно.

Таким образом, независимо от качества метаболического контроля у ряда больных на ранних сроках СД уже имеются признаки ДР. Для них характерен высокий процент CD 54 позитивных лимфоцитов и гранулоцитов, циркулирующих в системном кровотоке. Так как CD 54 (ICAM – 1) является косвенным показателем активационно-адгезионной способности клеток, можно сделать предположение,

что этот фактор может обусловить или ассоциироваться с ранними проявлениями ретинопатии.

Известно, что риск возникновения ДР быстро возрастает между 10 и 11 годами длительности СД 1 типа и далее [9, 10, 14]. В связи с этим следующие группы пациентов, вошедших в это исследование, составили больные ( $n = 66$ ) с большим сроком заболевания (медиана длительности которого составила 15,36 лет) и разной степенью выраженности ДР (ДР 0 – ДР 3). Нами констатировано отсутствие ретинопатии у 21 пациента. Её начальные признаки (микро- и макроаневризмы, единичные ретинальные геморрагии, наличие твёрдых экссудатов в небольшом количестве), характерные для непролиферативной ДР, имели место у 13 больных. Более тяжёлое поражение сетчатки, соответствующее препролиферативной стадии (с формированием интратретинальных микрососудистых аномалий, появлением мягких экссудатов) обнаружено у 9 обследованных. Пропролиферативную ДР выявляли у 23 больных, соответственно. Из них у 17 человек на глазном дне отмечался выраженный рост новообразованных сосудов, у 6 процесс был стабилизирован. Клиническая характеристика этих больных представлена в табл. 3.

Таблица 3

## Клиническая характеристика пациентов с различными стадиями ДР и контрольной группы (M±m)

Показатели	Контрольная группа	ДР 0	ДР 1	ДР 2	ДР 3 (с наличием неоваскуляризации)	ДР 3 (со стабилизацией процесса)
Мужчин/женщин	7/10	10/11	9/4	4/5	5/12	1/5
Возраст, годы	26,4±0,5	28,2±1,0	27,0±1,9	26,2±1,6	26,1±1,2	25,8±1,3
Длительность от момента диагностики СД, годы	–	12,8±1,2	13,1±1,6	15,8±1,2	14,9±1,5	20,2±3,2
HbA1c, %	<6,4	8,6±0,4	8,9±0,5	9,5±0,6	11,1±0,6*	8,6±0,5
Общий холестерин сыворотки крови, ммоль/л	4,0±0,27	5,04±0,37	4,84±0,27	5,29±0,64	6,27±0,64*	6,21±0,37
Триглицериды сыворотки крови, ммоль/л	0,99±0,08	1,05±0,08	0,93±0,11	1,6±0,39	1,99±0,45*	1,21±0,15

\* – Достоверные отличия от группы с ДР 3 и наличием неоваскуляризации.

У пациентов с препролиферативными (4-я группа) и пролиферативными (5-я группа) стадиями ДР начало заболевания было острым и последующее течение диабета у них характеризовалось длительными периодами гипергликемии или нестабильностью уровня сахара крови. В то же время, не у всех больных темпы развития ДР носили столь быстро прогрессирующий характер.

Так, во 2-й группе пациентов с отсутствием офтальмологических признаков ДР дебют СД был либо острым, либо постепенным, без той или иной преференции. Периоды компенсации чередовались с выраженной декомпенсацией. При офтальмологическом обследовании у этих больных не было признаков ДР. Аналогичные дебют и течение СД отмечались в 3-й группе пациентов с начальными признаками ретинопатии (ДР 1).

Особого внимания требовала 5-я группа с ДР 3. У 17 пациентов выявлен выраженный рост новообразованных сосудов в области диска зрительного нерва и плоскости сетчатки. У 7 больных процесс неоваскуляризации развился в достаточно короткие сроки (от нескольких дней до недель), что подтверждалось при сопоставлении серии осмотров, проведенных при обращении пациентов к офтальмологу – эндокринологу. Анамнестически периодам столь выраженного прогрессирования процесса на глазном дне чаще всего предшествовали эпизоды гипогликемии (нередко ятрогенного характера), нервная или физическая нагрузка. Практически все больные этой группы не соблюдали правила самоконтроля основного заболевания. Следует отметить, что на момент данного обследования этим пациентам ещё не проводили лазерную коагуляцию сетчатки. В этой же группе обследуемых отдельно были выделены пациенты со стабилизированным процессом на глазном дне (наличием редукции новообразованных сосудов, зон фиброза и глиоза).

Примечательно, что в 4-й группе с препролиферативной стадией ДР практически у всех больных (85%) уже имелись признаки диабетической нефропатии и полинейропатии.

У пациентов с ДР 3 диабетическая нефропатия соответствовала либо стадии микроальбуминурии, либо протеинурии. Все пациенты обеих групп имели в анамнезе или находились на плановой терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

Как видно из табл. 3, уровень HbA1c был одинаково высоким во всех группах, отличия касались уровня ХС и ТГ. В ряде работ отмечена отрицательная прогностическая роль перечисленных факторов в развитии осложнений СД и, в частности, ретинопатии. Также наблюдается тенденция резкого повышения уровня ОХ и ТГ по мере нарастания признаков ретинопатии. Особенно высокие уровни отмечены в 4-й и 5-й группах.

Не было установлено достоверных различий между группами по полу, возрасту и длительности СД 1 типа от момента постановки диагноза ( $p > 0,05$ ). Указанные группы были также сопоставимы между собой по уровням HbA1c, ХС и ТГ. Достоверные различия уровней биохимических показателей были установлены только между обозначенными группами и 5-й группой с ДР 3 и выраженной неоваскуляризацией на глазном дне ( $p < 0,05$ ).

Данные иммунологического обследования больных в этих группах и статистические достоверности различий представлены в табл. 4. Наблюдается низкий процент CD 54 позитивных лимфоцитов и гранулоцитов у больных с отсутствием ДР и её начальными признаками в группе с ДР. На стадии препролиферативной ретинопатии количество CD 54 позитивных лимфоцитов и гранулоцитов слегка возрастает. Пропролиферативная стадия ДР с выраженной неоваскуляризацией характеризуется возрастанием значений CD 54 позитивных лимфоцитов до  $25,13 \pm 1,36$  % и резким ростом таковых гранулоцитов –  $52,49 \pm 2,93$  %. Наконец, на стадии стабилизации процесса на глазном дне отмечается снижение экспрессии CD 54 на лимфоцитах до уровня  $11,5 \pm 3,08$  % и гранулоцитов до  $5,28 \pm 1,62$  %.

Суммируя полученные данные, можно предположить, что у больных СД 1 типа, сопоставимых

Таблица 4

Экспрессия ICAM-1 (CD 54) на лимфоцитах и гранулоцитах у больных на разных стадиях ДР ( $M \pm 2m$ )

CD 54, %	Контрольная группа	ДР 0 (n=21)	ДР 1 (n=13)	ДР 2 (n=9)	ДР 3 (с наличием неоваскуляризации) (n=17)	ДР 3 (со стабилизацией процесса) (n=6)
На лимфоцитах	$12,41 \pm 3,02$	$11,64 \pm 3,24$	$10,84 \pm 1,91$	$16,13 \pm 4,81$	$25,13 \pm 1,36^*$	$11,50 \pm 3,08^*$
На гранулоцитах	$8,33 \pm 3,01$	$5,64 \pm 1,60$	$12,88 \pm 3,41$	$15,69 \pm 4,89$	$52,49 \pm 2,93^*$	$5,28 \pm 1,62^+$

Примечание: \* - различия достоверны с контрольной группой, группами ДР 0 и ДР 1 ( $p < 0,01$ ).

+ - различия достоверны в сравнении с группами ДР 2 и ДР 3 с наличием неоваскуляризации ( $p < 0,01$ ).

по полу, возрасту, степени компенсации и длительности заболевания, но с разной степенью выраженности изменений на глазном дне, активационно — адгезионная способность лимфоцитов и гранулоцитов также неоднородна: низкая при начальных и высокая на поздних стадиях ДР.

Нам не удалось установить корреляции между степенью экспрессии CD 54 на лимфоцитах и гранулоцитах и такими показателями как пол, возраст, длительность СД, а также уровнями гликированного гемоглобина, общего холестерина и триглицеридов. Остаётся не до конца выясненным вопрос о природе описанных иммунологических показателей — молекул адгезии и их связи с метаболическим контролем. Ряд исследователей высказывают предположение о том, что гипергликемия per se способна вызывать повышенную выработку цитокинов (TNF -  $\alpha$  и IL - 1), которые усиливают экспрессию молекул адгезии на поверхности различных клеток [21, 22, 24]. Как в нашем, так и в других исследова-

ниях не выявлено корреляции между содержанием адгезинов и уровнем HbA<sub>1c</sub>, что не позволяет однозначно ответить на вопрос о влиянии гипергликемии на эти иммунологические показатели [28]. Кроме того, описанные выше различные стадии ретинопатии имеются у больных, отличающихся по количеству CD 54 позитивных лейкоцитов, но с одинаковым качеством метаболического контроля, не подтверждают роли гипергликемии как фактора, регулирующего изучаемые процессы. Интересен факт, что высокий уровень экспрессии CD 54 лимфоцитами и гранулоцитами у больных подгруппы А с впервые выявленным СД I типа и наличием начальных признаков ДР совпадает с таковым у пациентов с пролиферативной стадией ретинопатии и наличием выраженной неоваскуляризации на глазном дне. Это позволяет сделать предположение о неблагоприятном прогностическом значении высокой степени экспрессии CD 54.

## Литература

1. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. - М., 2000.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. // Пробл. эндокринологии. - 2000 - т.46.-№6. - С.29-34.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремниевская В.М. // Сахарный диабет. - 1999 - 1(2) - С.2-8.
4. Бахритдинова Ф.А. // Вестн. офтальмол. - 1996 - Т.112.-№2/2.
5. Беляева М.И., Шестаков В.А. Агрегационное состояние эритроцитов у больных с диабетической ретинопатией. Методические рекомендации. - М., 1981.
6. Боценовский В.А., Барышников А.Ю. // Успехи современной биологии. - 1994 - Т.114, вып.6. - С. 741-753.
7. Васильев С.А. Адгезивные гликопротеины в патогенезе и лечении иммунокомплексной патологии: Дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1999.
8. Ветров Ю.Д. Съезд офтальмологов России, 7-й: Тезисы докладов. - Ч. I. - М., 2000. - С. 422.
9. Герасимов А.А. Количественная характеристика циркулирующих иммунных комплексов и фибронектина у больных диабетической ретинопатией: Дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1999.
10. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диабетологию. Руководство для врачей. - М., 1998.
11. Жабоедов Г.Д., Сидорова М.В., Скрипник Р.Л. Съезд офтальмологов России, 7-й: Тезисы докладов. - Ч. I. - М., 2000. - С. 436.
12. Зайцева Н.С., Дудникова Л.К., Слепова О.С. и др. // Вестн. офтальмол. - 1997 - Т.113. - №1.
13. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Рубакова Э.И. Система цитокинов. - М., 1999.
14. Миленькая Т.М., Бессмертная Е.Г. // Врач. - 2000 - №1. - С.8-11.
15. Насонов Е.Л. // Русск. мед. журнал. - 2000 - Т.8. - №17 (118). - С. 718-722.
16. Нестеров А.П. // Пробл. эндокринологии. - 1997 - Т.43-№3. - С.16-19.
17. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. - М., 1995.
18. Смирнова Н.Б. Прогноз и лечебная тактика на ранних стадиях диабетической ретинопатии: Дис. ... канд. мед. наук. - М., 1998.
19. Смирнова О.М. // Диабетология. - 1998. - №12. - С. 15-19.
20. Abraham C., Griffith J., Miller J. // Journal of Immunology. - 1999. - Vol. 162, N 8. - P. 4399-4406.
21. Ceriello A. // Diabetes, Nutrition & Metabolism, Clinical and Experimental. - 1999. - Vol. 12, N 1. - P. 42-47.
22. Cominacini L., Garbin U., Fratta Passini A., La Cascio V. // Diabetologia. - 1996. - Vol. 39, N 10. - P. 1242.
23. D'Amore P. // Investigative Ophthalmology and Visual Science. - 1994. - Vol. 35, N 12. - P. 3974-3979.
24. Fasching P., Veitl M., Rohac M. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. - 1996. - Vol.81. - №12. - P.4313 - 4317.
25. Kohner E.M. // British Medical Journal. - 1993. - N 307. - P. 1195-1199.
26. Limb G.A., Webster L., Soomro H. et al. // Clinical Experimental Immunology. - 1999. - Vol. 118, N 2. - P. 213-218.
27. McLeod S.D., Lefer D.J., Merges C., Luty G.A. // American Journal of Pathology. - 1995. - Vol. 147, N 3. - P. 642-652.
28. Prieto J., Kaaya E.E., Juntti-Berggren L. et al. // Clinical Immunology and Immunopathology. - 1992. - N 65 (3). - P. 247-253.
29. Tang S., Chi K.R., Gabel Viet P. // British Journal of Ophthalmology. - 1994. - Vol. 78, N 5. - P. 370-377.