

Для цитирования: Вильямс, Д.Л. Сниженная слезопродукция при трех эндокринопатиях собак / Д.Л. Вильямс, В. Пьерс, П. Меллор, М.Ф. Хит // Российский ветеринарный журнал. — 2021. — № 2. — С. 13–18. DOI: 10.1186/s13071-018-3169-x
 For citation: Williams D.L., Pierce V., Mellor P., Heath M.F., Reduced tear production in three canine endocrinopathies, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal), 2021, No. 2, pp. 13–18. DOI: 10.1186/s13071-018-3169-x

УДК 619: 617.711/.713-002
 DOI: 10.1111/j.1748-5827.2007.00349.x
 RAR
 Источник Journal of Small Animal Practice, 2007, No. 48, pp. 252-256.

Сниженная слезопродукция при трех эндокринопатиях собак*

Д.Л. Вильямс, В. Пьерс, П. Меллор, М.Ф. Хит.

Отделение клинической ветеринарной медицины, Кембриджский университет (Мадингли-роуд, Кембридж, CB3 0ES).

Задачи. Опубликованные работы указывают на то, что пациенты с гипотиреозом и диабетом могут быть предрасположены к сухому кератоконъюнктивиту. Цель настоящего исследования заключается в определении слезопродукции у собак с диабетом, гипотиреозом и гипернадренкортицизмом с помощью теста Ширмера и сравнении этих результатов с результатами теста Ширмера у группы здоровых собак.

Методы. Тест Ширмера проведен у 16 собак с гипернадренкортицизмом, 18 — с диабетом и 12 — гипотиреозом, а также у 100 контрольных собак. Чувствительность роговицы также определяли у 12 из 18 собак с диабетом с помощью эстезиометра Коше–Бонне и сравнивали со здоровыми собаками соответствующих возрастов и пород.

Результаты. У собак с гипотиреозом, гипернадренкортицизмом и диабетом получены следующие результаты теста Ширмера: 12,3±3,2, 14,0±4,0 и 12,3±5,3 мм/мин, соответственно. У всех собак с эндокринопатиями результаты теста Ширмера были достоверно ниже, чем в контрольной группе (19,6±4,2 мм/мин). Лишь у двух собак с гипотиреозом и у трех — с диабетом это проявлялось выраженным сухим кератоконъюнктивитом, а результат теста Ширмера был менее 5 мм/мин. У собак с диабетом чувствительность роговицы была существенно снижена по сравнению с соответствующими контрольными собаками.

Клиническая значимость. Данное исследование показывает существенное снижение слезопродукции у животных с сахарным диабетом, гипотиреозом и гипернадренкортицизмом. Для прояснения механизмов этого снижения необходимы дополнительные исследования. У животных, у которых диагностированы такие эндокринопатии, необходимо проводить оценку слезопродукции в связи с возможным развитием клинического сухого кератоконъюнктивита.

Ключевые слова: сухой кератоконъюнктивит, слезопродукция, тест Ширмера, собаки, сахарный диабет, гипотиреоз, гипернадренкортицизм

Reduced tear production in three canine endocrinopathies

D.L. Williams, V. Pierce, P. Mellor, M.F. Heath.

Department of Clinical Veterinary Medicine, University of Cambridge (Madingley Road, Cambridge CB3 0ES).

Objectives. Previous reports have suggested that hypothyroid and diabetic patients can be predisposed to keratoconjunctivitis sicca. This study aimed to measure tear production in dogs with diabetes, hypothyroidism and hyperadrenocorticism using the Schirmer tear test and to compare these results with Schirmer tear test values for a group of normal dogs.

Methods. Schirmer tear tests were performed on 16 dogs with hyperadrenocorticism, 18 with diabetes and 12 with hypothyroidism together with 100 control dogs. Corneal sensitivity was also measured in 12 of the 18 diabetic dogs with a Cochet Bonnet aesthesiometer and compared with age- and breed-matched normal dogs.

Results. Schirmer tear test values in dogs with hypothyroidism, hyperadrenocorticism and diabetes were 12.3±3.2, 14.0±4.0 and 12.3±5.3 mm/minutes, respectively. Schirmer tear test values were significantly lower than that for the control group (19.6±4.2 mm/minutes) in all dogs with an endocrinopathy. Only in two hypothyroid dogs and three diabetics, this was manifested as profound keratoconjunctivitis sicca with Schirmer tear test value lower than 5 mm/minutes. Diabetic dogs had significantly reduced corneal sensitivity compared with a matched set of control dogs.

Clinical significance. This study shows a significant reduction in tear production in animals with diabetes mellitus, hypothyroidism and hyperadrenocorticism. Further research is needed to elucidate the mechanisms by which this reduction in tear production occurs. Assessment of tear production should be undertaken in animals diagnosed with these endocrinopathies, as these

Keywords: keratoconjunctivitis sicca, tear production, Schirmer tear tests, dogs, diabetes mellitus, hypothyroidism, hyperadrenocorticism.

Сокращения: АКТГ — адренкортикотропный гормон, АЛАТ — аланинаминотрансфераза, ГАК — гипернадренкортицизм, ДБО — диабет без ожирения, ЖН — самка нестерилизованная, ЖС — самка стерилизованная, МК — самец кастрированный,

МН — самец некастрированный, СД — сахарный диабет, СКК — сухой кератоконъюнктивит, Т4 — тироксин, ТТГ — тиреотропный гормон, ТШ (СТТ) — тест Ширмера (Schirmer tear test), УЗИ — ультразвуковое исследование, ЩФ — щелочная фосфатаза

* Данная статья представлена на Конгрессе британской ассоциации специалистов по ветеринарии мелких животных (British Small Animal Association Congress) в апреле 2003 г.

Введение

Отдельные случаи СКК наблюдали у собак и людей с СД, гипотиреозом и гиперандренокортицизмом. У собак при диабете наиболее распространенной патологией глаза является катаракта [2], хотя недавно объектом исследования стала сенсорная невропатия поверхности глаза [12]. Сообщалось об одном случае СКК у собаки с диабетом [1], хотя это, вероятно, лишь верхушка айсберга; в недавней публикации сообщалось о способствующих кератоконъюнктивиту эффектах СД, в том числе о снижении слезопродукции у 15 собак с диабетом [8]. В недавних публикациях показано, что патология поверхности глаза, связанная с недостаточностью слезных желез, является важным офтальмологическим осложнением диабета как 1-го, так и 2-го типа у человека [9, 11, 24, 27]. Из 57 случаев гиперандренокортицизма у 11 собак имелся СКК, хотя слезопродукцию оценивали не у всех собак [20]. В одном отчете приведена распространенность гипотиреоза у собак с СКК; указывается, что СКК могут страдать до одной пятой всех собак с гипотиреозом [28]. У многих людей с синдромом Шегрена болезнь поражает лишь слезные и слюнные железы, однако у некоторых людей патология слезных желез лишь часть более обширного полигландулярного синдрома с эндокринными и экзокринными эффектами, напрямую не затрагивающими органы зрения [26]. В совокупности эти публикации подтолкнули нас к исследованию того, наблюдается ли у собак с СД, гиперандренокортицизмом и гипотиреозом снижение слезопродукции.

Материалы и методы

Исследовано 50 собак различных пород, поступивших в лечебницу королевской ветеринарной

школы Кембриджского университета либо в одну из пяти лечебниц первичного звена, регулярно посещаемых первым автором (D.L. Williams) по направлению, с диагнозом СД, гиперандренокортицизм или гипотиреоз, а также 100 контрольных собак различных пород из благотворительного приюта, без системных и офтальмологических заболеваний. Все случаи соответствовали диагностическим критериям для патологий, представленных в таблице 1. На момент первого обследования ни одна собака не получала терапию по поводу какой-либо офтальмологической патологии. Для каждого животного собран полный анамнез. Животные обследованы методом прямой и непрямой офтальмоскопии и биомикроскопии с использованием щелевой лампы.

У пациентов с эндокринопатиями каждый глаз исследован с помощью стандартного ТШ, однако в нормальной контрольной группе ТШ выполнен только на левом глазу, чтобы минимизировать нежелательное воздействие на глаза. Преимущество исследования только одного глаза каждого животного заключалось в упрощении статистической оценки и отсутствии осложнений, связанных с возможной связью между результатами ТШ для двух глаз каждого животного. Чувствительность роговицы ($\text{мг}/\text{мм}^2$) определяли эстезиометром Коше–Бонне (Brennan, Bruce 1991) у 12 собак с диабетом и 12 контрольных собак соответствующей породы, возраста и пола.

В рамках статистического анализа для сравнения результатов ТШ для левого глаза собак с эндокринопатиями и левого глаза контрольных собак использовали односторонний дисперсионный анализ. Статистическая достоверность считалась достигнутой при $P = 0,05$.

1. Критерии включения для исследованных эндокринопатий Inclusion criteria for the endocrinopathies investigated			
Заболевание	Совместимые клинические критерии	Диагностические клиничко-патологические критерии	Подкрепляющие клиничко-патологические критерии
Гипотиреоз	Вялость, увеличение массы тела, симметричная алопеция, себорея	T4 менее 20 нмоль/л (референсный диапазон 20...60 нмоль/л), базальный ТТГ более 0,6 нг/мл (референсный диапазон мене 0,41 нг/мл) в отсутствие сопутствующих заболеваний или недавнего применения лекарственных препаратов	Нерегенеративная анемия, гипохолестеринемия натошак
ГАК	Полиурия-полидипсия, полифагия, увеличение живота с перераспределением жировой ткани и потерей мышечной ткани, симметричная алопеция, вялость	Кортизол после стимуляции более 600 нмоль/л при тесте со стимуляцией АКТГ или малая дексаметазоновая проба (0,01 мг/кг) при либо прекращении подавления кортизола (>40 нмоль/л) через 8 часов при гипофизарном ГАК, либо при отсутствии существенного подавления, что наблюдается при ГАК надпочечникового происхождения и в некоторых случаях при гипофизарном ГАК.	Низкая удельная плотность мочи; лейкоцитарная формула, указывающая на стресс; повышенные ЩФ, АлАТ, холестерин, двусторонняя аденомегалия; либо объемное образование в надпочечниках по данным УЗИ
СД	Полиурия-полидипсия, полифагия, потеря массы тела	Глюкоза крови более 10...12 ммоль/л с существенной гликозурией	

Результаты

Шестнадцать собак поступило с гипердренокортицизмом, 18 — с СД и 12 — с гипотиреозом; критерии включения для каждого из этих заболеваний представлены в таблице 1. Характеристики животных представлены в таблице 2. Среднее \pm стандартное отклонение результатов ТШ для каждой группы приведено в таблице 3 вместе со значением P, показывающим статистическую достоверность отличия от контрольной популяции. Данные представлены на графике типа «ящик с усами» на рисунке 1.

Время постановки первого диагноза было известно из документов лишь для небольшого числа собак, однако у животных с СД и гипотиреозом слезопродукция, по-видимому, снижалась с продолжительностью болезни (рис. 2 и 3). В тех случаях, для которых имелось достаточное количество данных, наблюдали тенденцию к снижению результатов ТШ при увеличении продолжительности болезни, причем для животных с диабетом данная закономерность была достоверной ($n = 6$; коэффициент корреляции Спирмена $r=0,98$; $P=0,008$). Корреляцию между слезопродукцией и концентрацией глюкозы в крови на момент обследования у диабетиков, а также между слезопродукцией и концентрацией тироксина у животных с гипотиреозом (данные не представлены) не наблюдали. Более низкая слезопродукция отмечена как у получавших лечение, так и у не получавших лечения животных с СД, гипердренокортицизмом и гипотиреозом, а корреляция между успешностью лечения и результатами ТШ отсутствовала. Чувствительность роговицы у животных с диабетом

была ниже, чем у контрольных животных соответствующего возраста, породы и пола ($P < 0,0005$), как указано в таблице 4.

Обсуждение

В настоящем исследовании представлены данные, указывающие на существенное снижение слезопродукции у собак с СД, гипотиреозом и гипердренокортицизмом. В исследовании показано, что несмотря на то, что выраженный СКК наблюдали лишь у небольшого числа животных с СД (3 собаки) и гипотиреозом (2 собаки), у гораздо большего количества отмечено снижение слезопродукции по сравнению с нормальными животными. С клинической точки зрения этот вывод может указывать на то, что у животных с СД, гипердренокортицизмом или гипотиреозом следует измерять слезопродукцию, чтобы не пропустить субклинические нарушения слезной пленки. Раннее лечение собаки с субклиническим СКК местным препаратом циклоспорина (Оптиммун, Schering Plough), вероятно, будет более успешным, чем лечение животного с выраженным заболеванием поверхности глаза и крайне низким результатом ТШ. На данный момент у нас не было возможности длительное время наблюдать за описанными здесь животными с субклиническими проявлениями, чтобы отслеживать развитие заболевания к более выраженному фенотипу ксерофтальмии; таким образом, невозможно точно установить, у какой доли собак со сниженной слезопродукцией, но без явных клинических симптомов разовьется полноценный СКК.

2. Характеристики клинической картины обследованных животных
Clinical details of animals investigated

Заболевание	Число животных	Новый диагноз, без лечения (n)	С лечением, состояние нестабильно (n)	С лечением, состояние стабильно (n)	Средний возраст*	Пол, МН:МК:ЖН:ЖС
СД	18	0	13	5	8,6	4:6:2:6
Гипотиреоз	12	2	3	7	8,1	2:3:3:2
ГАК	16	5	6	5	10,2	2:1:2:5

Примечание. *лет/месяцев

3. Результаты ТШ для обследованных животных
STT data for animals investigated

Заболевание	Средний результат, ТШ мм/мин	Стандартное отклонение	Значение P, указывающее на достоверность отличий от контроля	Количество животных с результатом ТШ менее 10 мм/мин
Контрольная популяция	19,6	4,2	—	1
СД	12,3	5,2	0,001	5
Гипотиреоз	14,3	3,1	0,001	2
ГАК	13,6	4,1	0,0009	5

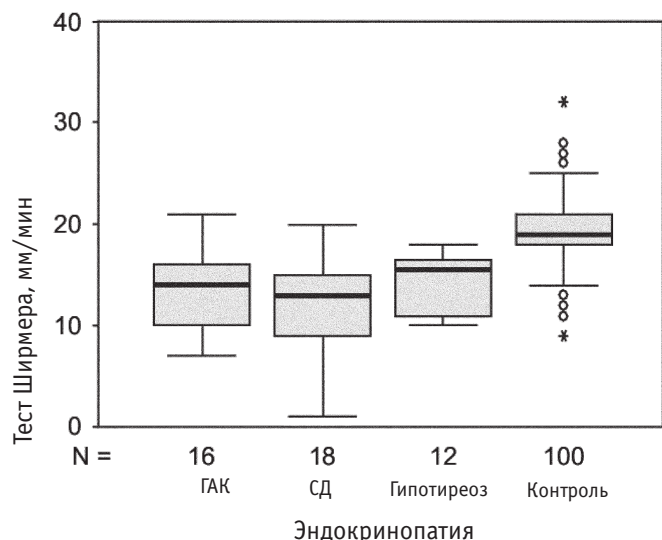


Рис. 1. Слезопродукция у нормальных контрольных собак и собак с гипернадренкортицизмом, сахарным диабетом и гипотиреозом
Tear production in normal control dogs and dogs with hyperadrenocorticism, diabetes mellitus and hypothyroidism

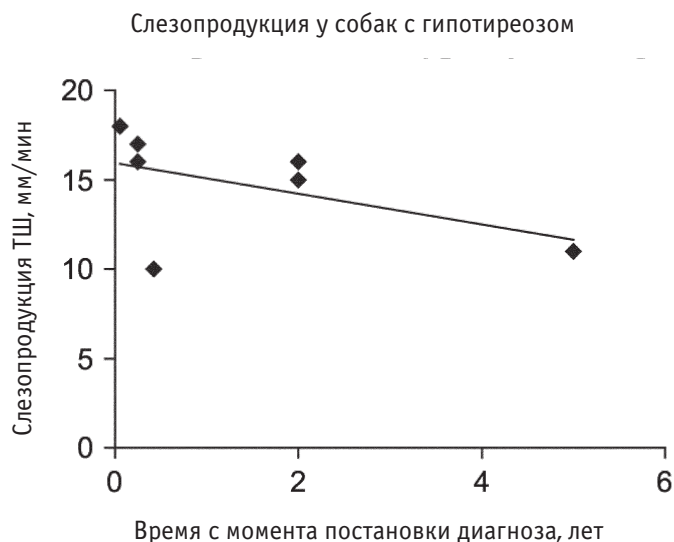


Рис. 3. Обратная корреляция между результатом ТШ и временем с момента постановки диагноза «гипотиреоз» у собак, для которых имелась достаточно точная история болезни
Inverse correlation between STT value and time since diagnosis of hypothyroidism in dogs where adequate accurate case history was available

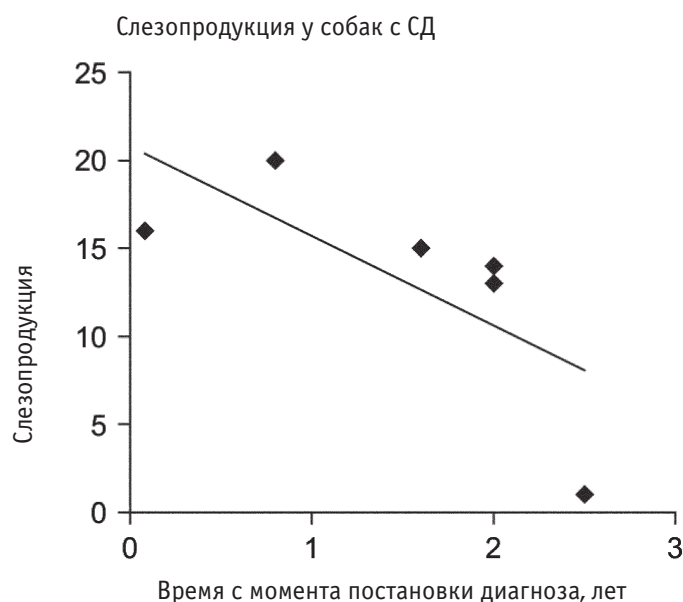


Рис. 2. Обратная корреляция между результатом ТШ и временем с момента постановки диагноза СД у собак, для которых имелась достаточно точная история болезни
Inverse correlation between STT value and time since diagnosis of diabetes mellitus in dogs where adequate accurate case history was available

Тем не менее, в ограниченном числе случаев время первоначальной постановки диагноза четко прослеживается по документам, и для этих животных обратная корреляция результата ТШ и продолжительности заболевания была очевидна. У этих животных слезопродукция не коррелировала с успешностью терапии. Корреляция результата ТШ с тяжестью симптомов и клинико-патологическими показателями, такими как уровень глюкозы в крови при диабете или концентрация тироксина при гипотиреозе, также обнаружена не была.

4. Чувствительность роговицы, мг/мм ² Corneal sensitivity, mg/mm ²		
Параметр	Собаки с СД	Соответствующие по параметрам контрольные собаки без диабета
	0,96	3,2
	0,96	2,4
	1,08	1,84
	0,96	1,84
	1,16	6,64
	1,16	2,4
	0,96	3,2
	1,16	3,2
	0,96	1,84
	1,16	4,6
	1,4	4,6
	1,08	1,16
Среднее	1,083333	3,076667
Стандартное отклонение	0,134795	1,553924

Эти значения являются достоверными исходя из значений парного t-критерия при P < 0,0005.

Важным искажающим фактором в данной работе могло бы являться то, что обследуемые собаки относились к породам, предрасположенным к СКК. В действительности ситуация была обратной: среди обследованных собак вест-хайленд-уайт-терьеры отсутствовали, кавалер-кинг-чарльз-спаниелей было лишь три, а английских кокер-спаниелей — два. Все

прочие собаки в данном исследовании относились к породам, которые не считаются предрасположенными к СКК [14].

Механизм или механизмы, связывающие эти эндокринопатии со сниженной слезопродукцией, неизвестны. Известно, что снижение чувствительности роговицы развивается у человека [30] и собак [12] вследствие диабетической невропатии, а это приводит к снижению слезопродукции, фактически давая эффект ТШ II, а не I. Анализируя действия ретроспективно, у всех животных следовало определять чувствительность роговицы эстеziометром Коше–Бонне. Невключение этой пробы в офтальмологическое исследование всех животных затрудняет сопоставление слезопродукции с чувствительностью роговицы во всех случаях, хотя обнаруженная в этой работе у собак с диабетом сниженная чувствительность роговицы подтверждает предыдущие исследования в данной области [8]. У людей с гипотиреозом обнаруживается аксональная невропатия [15], однако снижение чувствительности роговицы не фиксировалось. В настоящее время мы рассматриваем возможность эстеziометрии роговицы у собак с диабетом, гипердренокортицизмом и гипотиреозом, что позволит развить представленное здесь направление работы.

Возможный механизм, связывающий диабет со слезопродукцией, связан с важностью инсулина в передаче сигналов в слезных железах [29]. Возможно, сниженная концентрация инсулина в крови отрицательно влияет на нервную стимуляцию функции слезных желез, однако на данный момент подтверждения этого отсутствуют.

Аутоиммунный механизм позволяет связать сниженную функцию слезных желез и диабет у мышей с ДБО [3, 6, 23, Versnel 2002]. Антитела к ткани слезной железы зафиксированы у мышей с ДБО, но не в контрольной популяции; таким образом, они могут являться связующим звеном между экзокринопатией слезной железы и эндокринопатией поджелудочной железы [10]. Другие аномалии апоптоза клеток слезной железы и островков Лангерганса [18, 34], а также функции дендритных клеток [3] позволяют связать аутоиммунные нарушения в различных органах на моделях дисфункции слезных желез у мышей с ДБО и мышей линии MRL/lpr. Эти изменения не просто описаны в экспериментальных моделях; схожие результаты были получены на людях с синдромом Шегрена [26]. Аутоантитела к антигенам щитовидной железы обнаружены у пациентов с синдромом Шегрена [31] и у пациентов с первичным билиарным циррозом печени; обнаружение таких аутоантител тесно коррелировало с недостаточностью слезных желез [7].

У людей с простым гипотиреозом о недостаточности слезных желез не сообщалось, хотя, как отмечено выше, в работе Perruccio [28] показана корреляция между гипотиреозом и СКК у собак. У собак с экспериментально индуцированным гипотиреозом не отмечали изменений слезопродукции [22],

однако продолжительность исследования, вероятно, была недостаточной, чтобы выявить хронические изменения, влияющие на параметры слезных желез. Исследование офтальмологических аномалий на фоне гипотиреоза у людей осложняется поражением глаз при офтальмопатии Грейвса. Несмотря на то, что экзофтальмопатия и дефекты поверхности глаза, наблюдаемые при болезни Грейвса, обычно регистрируют у пациентов с гипертиреозом, они, однако, могут быть связаны и с гипотиреозом [16]; таким образом, сопоставление сниженной слезопродукции с тиреоидным статусом у человека затруднено, если не сказать невозможно. Антитела к ткани слезной железы обнаружены у пациентов с офтальмопатией Грейвса [17], и некоторые исследователи считают эту патологию офтальмологическим и тиреоидным проявлением более общего аутоиммунного заболевания.

Следует отметить, что в публикациях о полигландулярных заболеваниях — ряде более общих аутоиммунных эндокринопатий, наблюдающихся у человека [21, 25, 32, 33], в экспериментальных моделях на животных [13], а также встречающихся у собак [19] — редко упоминается недостаточность слезных желез, хотя, как отмечают Tabbara и Vera-Cristo [35], «активированные лимфоциты у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, по-видимому, селективно стремятся к слезным и слюнным железам, что ведет к поражению тканей». Может ли такой механизм патогенеза объяснять сниженную слезопродукцию в представленных здесь случаях, неясно. Для прояснения патогенеза этой связи между эндокринной патологией и функцией слезных желез необходимы дополнительные исследования.

Однако из этого исследования ясно, что функцию слезных желез необходимо проверять у всех животных с СД, гипотиреозом или гипердренокортицизмом, чтобы определить наличие субклинического или тем более клинического СКК и целесообразность терапии местными препаратами циклоспорина и/или заместительной терапии препаратами искусственной слезы.

Конфликт интересов

О конфликте интересов не сообщается

References

1. Barrera R., Mane R.C., Rodrigues J.F., Jimenes A., Keratoconjunctivitis sicca and diabetes mellitus in the dog, *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1992, No. 200, pp. 1967-1968.
2. Basher A.W., Roberts S.M., Ocular manifestations of diabetes mellitus: diabetic cataracts in dogs, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 1995, No. 25, pp. 661-676.
3. Van Blokland S.C., Van Helden-Meeuwse C.G., Wierenga-Wolf A.F., Drexhage H.A., Hooijkaas H., Van de Merwe J.P., Versnel M.A., Two different types of sialoadenitis in the NOD and MRL/lpr mouse models for Sjogren's syndrome: a differential role for dendritic cells in the initiation of sialoadenitis?, *Laboratory Investigation*, 2000, No. 80, pp. 575-585.
4. Van Blokland S.C., Versnel M.A., Pathogenesis of Sjogren's syndrome: characteristics of different mouse models for autoimmune exocrinopathy, *Clinical Immunology*, 2002, No. 103, pp. 111-124.

5. Brennan N.A., Bruce A.S., Aesthesiometry as an indicator of corneal health, *Optometry and Visual Science*, 1991, No. 68, pp. 699-702.
6. Cha S., Peck A.B., Humphreys-Beher M.G., Progress in understanding autoimmune exocrinopathy using the non-obese diabetic mouse: an update, *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, 2002, No. 13, pp. 5-16.
7. Crowe J.P., Christensen E., Butler J., Wheeler P., Doniach D., Keenan J., Williams R., Primary biliary cirrhosis: the prevalence of hypothyroidism and its relationship to thyroid autoantibodies and sicca syndrome, *Gastroenterology*, 1980, No. 78, pp. 1437-1441.
8. Cullen C.L., Ihle S.L., Webb A.A., McCarville C., Keratoconjunctival effects of diabetes mellitus in the dog, *Veterinary Ophthalmology*, 2005, No. 8, pp. 215-224.
9. Dogru M., Katakami C., Inoue M., Tear function and ocular surface changes in noninsulindependent diabetes mellitus, *Ophthalmology*, 2001, No. 108, pp. 586-592.
10. Esch T.R., Poveromov J.D., Aikins M.C., Levanos V.A., A novel lacrimal gland autoantigen in the NOD mouse model of Sjogren's syndrome, *Scandinavian Journal of Immunology*, 2002, No. 55, pp. 304-310.
11. Goebbels M., Tear secretion and tear film function in insulin dependent diabetics, *British Journal of Ophthalmology*, 2000, No. 84, pp. 19-21.
12. Good K.L., Maggs D.J., Hollingsworth S.R., Scagliotti R.H., Nelson R.W., Corneal sensitivity in dogs with diabetes mellitus, *American Journal of Veterinary Research*, 2003, No. 64, pp. 7-11.
13. Ikegami H., Animal models of autoimmune polyglandular syndrome, *Endocrinology and Metabolic Clinics of North America*, 2002, No. 31, pp. 431-439.
14. Kaswan R., Pappas C.Jr, Wall K., Hirsh S.G., Survey of canine tear deficiency in veterinary practice, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1998, No. 438, pp. 931-939.
15. Khedr E.M., El Toony L.F., Tarkhan M.N., Adbella G., Peripheral and central nervous system alterations in hypothyroidism: electrophysiological findings, *Neuropsychobiology*, 2000, No. 41, pp. 88-94.
16. Khoo D.H., Eng P.H., Ho S.C., Tai E.S., Morgenthaler N.G., Seah L.L., Fong K.S., Chee S.P., Choo C.T., Aw S.E., Graves' ophthalmopathy in the absence of elevated free thyroxine and triiodothyronine levels: prevalence, natural history, and thyrotropin receptor antibody levels, *Thyroid*, 2000, No. 10, pp. 1093-1100.
17. Kiljanski J., Nebes V., Wall J.R., Significance of tissue specific and tissue non specific autoimmune reactions of Graves' disease, *Clinical and Experimental Rheumatology*, 1996, No. 15 (Suppl), S 69-S76.
18. Kong L., Robinson C.P., Peck A.B., Vela-Roch N., Sakata K.M., Dang H., Talal N., Humphreysbeher M.G., Inappropriate apoptosis of salivary and lacrimal gland epithelium of immunodeficient NOD-scid mice, *Clinical and Experimental Rheumatology*, 1998, No. 16, pp. 675-681.
19. Kooistra H.S., Rijnberk A., Van Den Ingh T.S., Polyglandular deficiency syndrome in a boxer dog: thyroid hormone and glucocorticoid deficiency, *Veterinary Quarterly*, 1995, No. 17, pp. 59-63.
20. Lorenz M., Diagnosis and medical management of canine Cushing's syndrome: a study of 57 consecutive cases, *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1982, No. 18, pp. 707-716.
21. Manns M.P., Strassburg C.P., Lankisch T., Autoimmune polyglandular syndrome type 1, *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 2003, No. 111, pp. 298.
22. Miller P.E., Panciera D.L., Effects of experimentally induced hypothyroidism on the eye and ocular adnexa of dogs, *American Journal of Veterinary Research*, 1994, No. 55, pp. 692-697.
23. Moore P.A., Bounous D.I., Kaswan R.L., Humphreys-Beher M.G., Histologic examination of the NOD-mouse lacrimal glands, a potential model for idiopathic autoimmune dacryoadenitis in Sjogren's syndrome, *Laboratory Animal Science*, 1996, No. 46, pp. 125-128.
24. Nepp J., Abela C., Polzer I., Derbolav A., Wedrich A., Is there a correlation between the severity of diabetic retinopathy and keratoconjunctivitis sicca?, *Cornea*, 2000, No. 19, pp. 487-491.
25. Obermayer-Straub P., Strassburg C.P., Manns M.P., Autoimmune polyglandular syndrome type 1, *Clinical Reviews of Allergy and Immunology*, 2000, No. 18, pp. 167-183.
26. Oxholm P., Primary Sjogren's syndrome — clinical and laboratory markers of disease activity, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 1992, No. 22, pp. 114-126.
27. Ozdemir M., Buyukbese M.A., Cetinkaya A., Ozdemir G., Risk factors for ocular surface disorders in patients with diabetes mellitus, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2003, No. 59, pp. 195-199.
28. Perruccio C., Incidence of hypothyroidism in dogs affected by keratoconjunctivitis sicca. *Proceedings of the American College of Veterinary Ophthalmologists*, Las Vegas, NV, USA, 1982, pp 47-48.
29. Rocha E.M., De M Lima M.H., Carvalho C.R., Saad M.J., Velloso L.A., Characterization of the insulin-signalling pathway in lacrimal and salivary glands of rats, *Current Eye Research*, 2000, No. 21, pp. 833-842.
30. Rosenberg M.E., Tervo T.M., Immonen I.J., Muller L.J., Gronhagen-Riska C., Vesaluoma M.H., Corneal structure and sensitivity in type 1 diabetes mellitus. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2000, No. 41, pp. 2915-2921.
31. Ruggeri R.M., Galletti M., Mandolino M.G., Aragona P., Bartolone S., Giorgianni G., Alesci D., Trimarchi F., Benvenega S., Thyroid hormone autoantibodies in primary Sjogren syndrome and rheumatoid arthritis are more prevalent than in autoimmune thyroid disease, becoming progressively more frequent in these diseases, *Journal of Endocrinological Investigation*, 2002, No. 25, pp. 447-454.
32. Schatz D.A., Winter W.E., Autoimmune polyglandular syndrome. II: Clinical syndrome and treatment, *Endocrinology and Metabolic Clinics of North America*, 2002, No. 31, pp. 339-352.
33. Shimomura H., Nakase Y., Furuta H., Nishi M., Nakao T., Hanabusa T., Sasaki H., Okamoto K., Furukawa F., Nanjo K., A rare case of autoimmune polyglandular syndrome type 3, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2003, No. 61, pp. 103-108.
34. Silva D.G., Socha L., Charlton B., Cowden W., Petrovsky N., Autoimmune diabetes in the NOD mouse: an essential role of Fas-FasL signalling in beta cell apoptosis, *Annals of the New York Academy of Science*, 2003, No. 1005, pp. 161-165.
35. Tabbara K.F., Vera-Cristo C., Sjogren syndrome. *Current Opinion in Ophthalmology*, 2000, No. 11, pp. 449-454.