

Координаты для связи с авторами: Таран Любовь Михайловна – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ДВГМУ, тел. +7-924-200-20-73, e-mail: lmt_amic@mail.ru; Слободенюк Елена Владимировна – д-р биол. наук, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ДВГМУ, e-mail: helena-slobodenuk@yandex.ru; Башаров Александр Яковлевич – канд. фарм. наук, зав. кафедрой фармацевтической технологии ДВГМУ, e-mail: bavs@rambler.ru.



УДК 616.74-009.17

Д.Ю. Конькова

ИСТОРИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ МИАСТЕНИИ: ОТ ОПИСАНИЯ СИМПТОМОВ ДО ИЗУЧЕНИЯ ПАТОГЕНЕЗА

*Амурская государственная медицинская академия, 675000, ул. Горького 95,
тел. 8-(4162)-31-90-07, e-mail: amurgma@list.ru, г. Благовещенск*

Резюме

Проанализированы данные по истории изучения миастении: от первых описаний до определения ключевых звеньев этиопатогенеза. Обобщены сведения о связи миастении с гиперплазией вилочковой железы, тимомой, особенностями иммунного статуса и HLA-фенотипом.

Ключевые слова: миастения, тимус, патогенез, антитела к ацетилхолиновым рецепторам.

D.Yu. Konkova

HISTORY OF MYASTHENIA STUDIES – FROM THE SYMPTOMS DESCRIPTION TO THE PATHOGENESIS INVESTIGATION

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

Summary

The history of myasthenia studying going from the first description to the main stages of etiopathogenesis – were analyzed. Data about the relation between thymoma, thymus hyperplasia, immune state, HLA-phenotype and the disease are presented.

Key words: myasthenia, thymus, pathogenesis, autoantibodies against the nicotinic acetylcholine receptor.

Миастения (myasthenia gravis) – тяжелое аутоиммунное неврологическое заболевание, характеризующееся нарушением нервно-мышечной передачи и проявляющееся слабостью и патологической утомляемостью поперечнополосатых мышц.

Обзор некоторых исторических фактов находим в многотомном руководстве по неврологии (Том VII, Гращенко Н.И., Перельман Л.Б., 1960). Первые описания болезни были даны английским врачом Т. Уиллис в 1672 г. – «...женщина постепенно и временно теряла силу и возможность говорить, пока не стала молчать как рыба». Позднее, болезнь подробно освещалась в статьях S. Wilks (1877), W. Erb (1879), Н. Орпенгейм (1887). S. Wilks в 1877 году наблюдал случай бульбарного паралича с вовлечением дыхательной мускулатуры, закончившийся смертью. При аутопсии не было обнаружено никаких изменений. Начало клинического изучения миастении связывается с именем W. Erb, представившего более детальную характеристику клинических проявлений заболевания (1879). Им было описано 3 случая миастении. Отмечено отсутствие

мышечных атрофий и расстройств чувствительности. Описание следующего симптома болезни принадлежит S. Goldflam (1893). Помимо выраженной мышечной утомляемости, он отмечает второе проявление миастении – склонность к ремиссиям. В соответствии с именами ученых, давших начало изучения этой нозологической формы, другое название миастении – «болезнь Эрба – Гольдфлама» [2, 5]. W.R. Gowers (1893) трактовал миастению с бульбарным синдромом как «хронический периферический нейрит». Одновременно с этим он привел случай гибели больного от диспноэ вследствие паралича межреберных мышц [2].

В последующие годы описываются и другие симптомы, встречающиеся при миастении – парестезии в конечностях, языке, гиперсаливация [13], ощущение жжения в конъюнктиве, изменение вкуса, полей зрения (А.П. Кожевников, Г.И. Маркелов), зрачковых реакций, снижение остроты цветного зрения, усиливающиеся при повторных раздражениях (М.Я. Явчуновский), изменения слуха в виде слуховой утомляемости (Г.И. Маркелов, И.И. Русецкий) [7, 13]. Подобные

«псевдочувствительные» анализаторные расстройства объяснялись дефектами в мышечном аппарате, обслуживающем данную афферентную функцию (например, внутренние глазные мышцы, *m.tensor tympani*) и оказывались чувствительными к прозерину [2].

Однако в течение ряда лет особо дискутируется вопрос о наличии мышечных атрофий при миастении. В противоположность данным Н. Oppenheim и W. Erb, Н. Campbell и В. Bramwell (1900), А.Я. Кожевников (1896), Г.И. Маркелов (1910, 1931), К. Osserman (1958), В.С. Лобзин (1960), Н. Oosrehuis (1984), М.И. Кузин, Б.М. Гехт (1996) сообщили об обнаружении мышечных атрофий у больных миастенией [2, 5]. Следует отметить, что атрофии мышц были умеренно выраженными и нестойкими, при улучшении состояния больных исчезали. Так, Б.М. Гехт, А.Г. Санадзе (2003) отмечали, что при обследовании 256 больных миастенией в центре нервно-мышечной патологии НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН (Москва) мышечные атрофии возникали, как правило, на фоне выраженных бульбарных расстройств и у 4 % больных носили алиментарный характер [5].

В 1895 году F. Jolli описал у больных миастенией своеобразную электрическую миастеническую реакцию и назвал заболевание «*myasthenia gravis pseudoralytica*». Изучение электрической активности мышц, а в последующем клиническая электромиография получили широкое признание клиницистов как тонкий дополнительный метод диагностики миастении [4]. Диагностическая и дифференциально-диагностическая значимость электрофизиологических методов в диагностике миастении широко была представлена в работах отечественных, и зарубежных исследователей, которые методом ритмической стимуляции регионарного нерва с частотой 3 Гц получали декремент амплитуды М-ответа, превышающий 10 %, с феноменом посттетанического облегчения (уменьшение декремента) и более характерным феноменом посттетанического истощения (увеличением декремента) [5, 30, 35].

Важным этапом в изучении миастении явилось обнаружение Lagnez, C. Weigert (1901) саркоматозно-перерожденной вилочковой железы у погибшего от миастении больного. В последующие годы отечественные и зарубежные ученые (S. Goldflam (1902), C. Bell (1917), Х.Г. Ходос (1948), В. Castleman (1966)) подтвердили участие вилочковой железы в развитии миастении, что явилось основанием для теории тимогенной природы миастении. Об этом свидетельствует высокая частота гистопатологии вилочковой железы, наличие в тимусе маркеров элементов скелетных мышц (никотиновых ацетилхолинорецепторов (АХР) и миоидных антигенных детерминантов титина), наличие одинаково высокой концентрации Т-лимфоцитов, стимулирующих выработку антител к АХР в крови и в ткани тимуса, а также опыты с трансплантацией фрагментов тимуса от больных миастенией животным (Adler, Constant). Роль тимуса подтверждается и клиническим улучшением после тотальной тимэктомии у многих больных, особенно проводимой в ранние сроки от начала заболевания, что дает возможность выбора не только консервативного, но и оперативного метода лечения [2, 5, 7].

Первая тимэктомия была проведена в 1911 г. Sauerbruch, позднее Blalock доказал ее эффективность и

ввел в клиническую практику (1936, 1944) [8]. Первая тимэктомия в нашей стране была выполнена А.М. Дыхно в 1940 г., а первая успешная операция при тимоме – Б.В. Петровским в 1954 г. В 1959 г. А.С. Чечулин сообщил о первых 43 операциях на вилочковой железе, а в 1962 г. М.И. Кузин – о 50 операциях при генерализованной миастении [1].

Поворотным пунктом в изучении миастении явилось открытие в 1934 году Mary Walker поразительно-го действия на миастенические проявления антикураризующих факторов – эзерина, а позднее простигмина. Именно это открытие послужило в будущем широкому использованию антихолинэстеразных препаратов как базисной терапии при миастении [10]. Многочисленные исследования подтвердили связь между уровнем снижения активности холинэстеразы крови и степенью выраженности нарушения двигательной функции.

Как отмечалось в работах первых исследователей у больных миастенией не выявлялся морфологический субстрат болезни. Однако начиная с 50-х годов XX столетия использование новейших физиологических, биохимических, патоморфологических исследований позволило понять механизм патологического процесса при миастении. Обсуждались две основные теории патогенеза, также обобщенные Н.И. Гращенковым и Л.Б. Перельманом [2]. Первая – теория нарушения функции, основанная на наличии в крови блокирующих факторов, не встречающихся в норме (продукты ферментативной природы, холин). Подтверждением этой теории считались сходство миастении с клиникой отравления кураре, эксперименты с «перенесением», заключающиеся в воспроизведении у подопытных животных мышечной слабости при введении им крови больных миастенией (Struppel), холина (Walker M., Gony, Grob D.). Вторая – теория недостатка стимулирующих факторов, согласно которой причиной нарушения функции является недостаточность проявления активности медиатора – ацетилхолина, в результате повышенного его разрушения холинэстеразой, недостаточного его синтеза, либо снижения чувствительности тканей к ацетилхолину. Большинство этих факторов не нашли отражения в эксперименте (Mc. George, Jones, Stedman, Lanary) [2, 24].

Активное изучение роли иммунной системы в развитии миастении и определение ее как аутоиммунного заболевания началось после выявления J. Strauss с соавт. (1960) антител к поперечно-полосатым мышцам и сообщения Simpson (1960) о частой связи миастении с другими аутоиммунными заболеваниями. Согласно теории Simpson в основе заболевания лежит аутоиммунный процесс, направленный против двигательной концевой пластинки. Это было доказано выявлением дисфункции АХР [18, 21, 32], а позднее – антител к АХР в плазме и на концевой пластинке [5, 16, 20, 26].

Было доказано, что в патогенезе миастении ведущую роль играет сенсibilизация Т-лимфоцитов и продукция высокоаффинных антител класса IgG против экстрацеллюлярного участка 67-76 α-субъединицы (главного иммуногенного региона, MIR) при генерализованной форме и цитоплазматического участка 371-378 АХР постсинаптической мембраны нервно-мышечного соединения (очень иммуногенного региона, VICE) при миастении с тимомой [6, 9]. А. Vincent (1991), К. Oda (1993), указывают на выявление анти-

тел не к α -, а к γ -субъединице АХР, локализованной у взрослых людей в экстраокулярных мышцах, у больных с глазной формой [12, 14, 29, 37].

К первым исследованиям можно отнести и обнаружение в крови больных миастенией большого количества аутоантител к элементам поперечнополосатой мускулатуры (титину), а также возможность их перекрестного реагирования как с антигенными структурами поперечнополосатой мышцы, так и с миоидными клетками вилочковой железы [5, 23, 36]. Последующие исследования выявили повышение уровня антител к титину у больных с тимомой, с поздним началом миастении, у которых наиболее часто выявляется атрофия тимуса, а также у наиболее тяжелых больных с ранним началом миастении без тимомы. Ряд авторов, в качестве признака злокачественного течения миастенического процесса, рассматривают появление у больных с тимомой антител к риадиноновым рецепторам, трансмембранным белкам, образующим кальций-высвобождающие каналы саркоплазматического ретикулула [11, 25, 28, 31, 34]. Кроме того, в различных исследованиях описано выявление у больных миастенией и других аутоантител: к основному белку миелина, ганглиозидам миелиновой оболочки периферических нервов, гравину [9, 12].

Примерно в половине случаев у больных с миастенией не удается выявить антитела к АХР [38], что определяется как «серонегативная группа». Это может быть обусловлено абсорбцией АХР мышечными антигенами, их недостаточным количеством, как например, в начале болезни, или иммуносупрессивной терапией [9]. По данным ряда авторов, при отсутствии аутоантител к АХР выявляются антитела к мышечной специфической киназе (MUSK), которая взаимодействуя с белком агрином синаптической щели, фосфорилирует связанные с белком рапсином субъединицы АХР, обеспечивая формирование его кластеров на постсинаптической мембране [12, 17, 22, 38].

Хотя антитела к АХР обнаруживаются не у всех больных, их исследование имеет определенное зна-

чение, так как повышение их количества наблюдается еще до клинического обострения, а снижение – при ремиссии. В некоторых случаях отмечается положительная корреляционная связь между уровнем антител и выраженностью мышечной слабости. Приводятся данные о прямой зависимости величины титра антител, специфичных к ацетилхолину от продолжительности заболевания, генерализации, степени тяжести, типа течения миастенического процесса [15]. Это относится к аутоантителам к АХР и, несколько в меньшей степени, антителам к поперечнополосатым мышцам [9, 11, 19, 27, 33, 39].

В основе развития миастении, как и любого мультифакториального заболевания, важную роль играют как средовые, так и генетические факторы. В большинстве случаев миастения встречается спорадически, однако, описаны семейные случаи заболевания, также существуют данные о конкордантных по миастении монозиготных близнецах. Известен широкий спектр HLA-антигенов, ассоциированных с миастенией [9].

Таким образом, исходя из эволюции взглядов на этиопатогенез, миастения представляется гетерогенным заболеванием, требующим индивидуального подхода в выборе тактики ведения пациента в каждом конкретном случае. Значение тимуса в генезе миастенического процесса определяет перспективность дальнейшего изучения антигенных детерминант тимуса, причин срыва тимической толерантности, неоднозначности изменений тимуса при различных формах миастении, а также дает возможность развивать диагностический и лечебный процесс. Актуальным вопросом, по-прежнему, остается изучение связи миастении с другими аутоиммунными заболеваниями. Расшифровка HLA-ассоциации, определение антител к неспецифическим молекулам с помощью современных иммунологических тестов предполагает обнаружение фундаментальных основ развития миастении и других аутоиммунных заболеваний. А поиск новых мишеней аутоагрессии при миастении способствует разработке современных патогенетических методов воздействия на аутоиммунный процесс.

Литература

1. Ветшев П.С., Ипполитов Л.И., Меркулова Д.М. и др. Хирургическое лечение тимом у больных генерализованной миастенией // Хирургия. – 2003. – № 10. – С. 15.
2. Граценков Н.И., Перельман Л.Б. Миастения (астенический бульбарный паралич, myasthenia gravis pseudoparalytica, болезнь Эрба – Гольдфламма) // Многоготовое руководство по неврологии. – 1960. – Т. VII. Глава XI. – С. 169-198.
3. Григорьева В.Н., Руин В.А. Влияние психического напряжения на клинические проявления в течение генерализованной формы миастении // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – №6. – С. 17-26.
4. Догель Л.В. Электромиографические изменения при миастении. Очерки клинической неврологии. – М.: Медицины, 1964. – С. 66-99.
5. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. – М.: Медицина, 1996. – 224 с.
6. Ланцова В.Б., Сепп Е.К., Козловский А.С. Роль антител к нейрональным $\alpha 7$ - ацетилхолиновым рецепторам при миастении // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 151, № 3. – С. 278-280.
7. Маркелов Г.И. О мышечных атрофиях и изменениях мышечной электровозбудимости при миастении // Обзорение психиатрии, неврологии и экспериментальной психологии. – 1910. – № 7. – С. 385-401.
8. Мументалер М., Бассетти К., Дэтвайлер К. Дифференциальный диагноз в неврологии. – М.: «МЕД-пресс-информ», 2010. – 360 с.
9. Неретин В.Я., Агафонов Б.В., Сидорова О.П., Кильдюшевский А.В. Причины и лечение миастении. – М.: Медицина. – 2009. – 200 с.
10. Пономарева Е.Н. Миастения: Клиника, патогенез, дифференциальная диагностика, тактика ведения. – Минск: МЕТ. – 2002. – 175 с.
11. Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Давыдова Т.В., Щербакова Н.И., Капитонова Ю.А., Касаткина Р.Н., Семятицкая Р.Н., Гильванова О.В., Мененкова Е.Ю. Антитела к мышцам (антититиновые антитела) у больных с поздним началом миастении: клинические и элек-

трофизмологические корреляции // Неврологический журнал. – 2003. – Прил. № 1. – С. 23-26.

12. Сепп Е.К., Ланцова В.Б. Миастения. – М.: Медицина, 2008. – 111 с.

13. Ходос Х.Г. К вопросу о миастении и ее лечении рентгеновским облучением вилочковой железы // Инфекционные и токсические заболевания нервной системы. – Иркутск: Иркутское книжное издательство, 1961. – С. 250-271.

14. Щербакова Н.И., Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Рудниченко В.А. Клинические и электрофизиологические особенности серонегативной миастении // Журнал неврологии и психиатрии. – 2008. – № 3. – С. 4-10.

15. Шутлов А.А., Быкова А.А., Ольховская Е.Ф. Антитела к ацетилхолину в крови больных миастенией и их диагностическое значение // Неврологический журнал. – 2003. – Прил. № 1. – С. 31-34.

16. Almon R.R., Andrew C.G., Appel S.H. Serum globulin in myasthenia gravis inhibition of bungarotoxin binding to acetylcholine receptors // Science. – 1974. – Vol. 186. – P.55-57.

17. DeChiara T.M., Bowen D.C., Valenzuela D.M., Simmons M.V., et al. The receptor tyrosine kinase musk is required for neuromuscular junction formation in vivo. – Cell. – 1996. – Vol. 85, № 4. – P. 501-512.

18. Drachman D.B., Adams R.N., Josifek L.F., Self S.G. Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis // N. Engl. J. Med. – 1982. – Vol. 307. – P. 769-773.

19. Drachman D.B. Myasthenia gravis: biology and treatment // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1987. – P. 718-724.

20. Engel A.G. Study of long-term anticholinesterase therapy: Effects on neuromuscular transmission and on motor endplate fine structure // Neurology. – 1973. – Vol. 23, № 12. – P. 1273-1281.

21. Fambrough D., Hartsell H.C., Rash J.E., Ritchie A.K. Receptor properties of developing muscle // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1974. – Vol. 228. – P. 47-61.

22. Gautam M., DeChiara T.M., Glass D.J., Yancopoulos G.D., Sanes J.R. Distinct phenotypes of mutant mice lacking agrin, MuSK, or rapsyn // Developmental Brain Research. – 1999. – Vol. 114. – P. 171-178.

23. Geld H., Strauss A.J. Myasthenia gravis: immunologic relationship between muscle and thymus // Lancet. – 1969. – Vol. 1. – P. 57-60.

24. Grob D., Arsura E.L., Brunner N.G., Namba T. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1987. – Vol. 505. – P. 472-499.

25. Kusner L.L., Mygland A., Kaminsky H.J. Ryanidine receptor gene expression thymomas // Muscle Nerve. – 1998. – Vol. 21, № 10. – P. 1299-303.

26. Lindstrom J., Lennon V.A., Seybold M., Whittingham S. Experimental autoimmune myasthenia and myasthenia gravis: biochemical and immunological aspects // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1976. – Vol. 274. – P. 254-274.

27. Lindstrom J. Acetylcholine receptors and myasthenia // Muscle nerve. – 2000. – № 23. – P. 453-477.

28. Mygland A., Aarli J.A., Matre R., Gilhus N.E. Ryanidine receptor antibodies related to severity of thymoma associated myasthenia gravis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1994. – Vol. 57. – № 7. – P. 79-83.

29. Oda K. Differences in acetylcholine receptor antibody interactions between extraocular and extremity muscle fiber // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1993. – Vol. 681. – P. 238-255.

30. Oh S.J. Clinical electromyography // Baltimore. – 1982. – 519 p.

31. Romi F., Bo L., Skeie G.O., Myking A., Aarli J.A., Gilhus N. E. Titin and ryanidine receptor epitopes are expressed in cortical thymoma along with costimulatory molecules // Journal of Neuroimmunology. – 2002. – Vol. 128, № 1-2. – P. 82-89.

32. Satiamurti S., Drachman D.B., Slone F. Blocade of acetylcholine receptors: a model of myasthenia gravis // Science. – 1975. – Vol. 187. – P. 954-957.

33. Skeie G.O., Mygland A., Aarli J., Gilhus N.E. Titin antibodies in patients with late-onset myasthenia gravis: clinical correlations // H. Autoimmunity. – 1995. – Vol. 20. – P. 99-104.

34. Skeie G.O., Lunde P.K., Sejer E.R., Sted O.M., Mygland A.E., Aarli J.A., Gilhus N.E. Autoimmunity against the ryanidine receptor in myasthenia gravis // Acta Physiologica Scand. – 2001. – P. 171, 379-384.

35. Stalberg E. Clinical electrophysiology in myasthenia gravis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. – 1980. – Vol. 43. – P. 622-633.

36. Strauss A.J., Kemp P.G. Serum autoantibodies in myasthenia gravis: selective affinity for J-bands of striated muscle as a guide to identification of antigen (S) // J. Immunol. – 1967. – Vol. 99. – P. 945-953.

37. Vincent A., Newsom-Davis J. Seronegative myasthenia gravis // J. Neuroimmunol. – 1991. – № 1. – P. 101.

38. Vincent A., Dalton P., Clover U., Palace L., Lang B. Antibodies to neuronal targets in neurological and psychiatric diseases // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2003. – Vol. 992. – P. 48-55.

39. Voltz R., Albrich W., Nagele A., Schumm F., Wick M., Freiburg A., Gautel M., Thaler H., Aarli J., Kirchner T., Hohlfeld R. Paraneoplastic myasthenia gravis: detection of anti-MGT30 (titin) antibodies predicts thymic epithelial tumor // Neurol. – 1997. – Vol. 49. – P. 1454-1457.

Literature

1. Vetshev P.S., Ippolitov L.I., Merkulova D.M. and others. Surgical treatment of thymomas in patients with generalized myasthenia // Surgery – 2003. – № 10. – P. 15.

2. Grashenkov N.I., Perelan L.B. Myasthenia (amyotonia congenital, myasthenia gravis pseudoparalytica, Erb Goldflam disease) // Multivolume guidance on neurology. – 1960. – Vol. VII. – P. 169-198.

3. Grigiryeva V.N., Ruin V.A. Influence of psychic tense on the clinical course of generalized myasthenia and

its progression // Journal of neurology and psychiatry. – 2007. – № 6. – P. 17-26.

4. Dogel L.V. Electromyographic changes in patients with myasthenia // Handbook of Clinical Neurology. – M.: Medicine, 1964. – P. 66-99.

5. Kuzin M.I., Gekht B.M. Myasthenia. – M.: Medicine, 1996. – P. 224.

6. Lantsova V.B., Sepp E.K., Kozlovskiy A.S. Influence of antigens on the neuronal α 7-acetylcholine recep-

- tors in myasthenia // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2011. – Vol. 151. – № 3. – P. 278-280.
7. Markelov G.I. About myotrophy and changes in electroexcitability in myasthenia // *Revue of Psychiatry, Neurology and Experimental Psychology*. – 1910. – № 7. – P. 385-401.
 8. Mumenthaler M., Bassetti C., Daetwyler C. Differential diagnosis in neurology. – M.: Medpress-inform, 2010. – P. 360.
 9. Neretin B.Ya., Agafonov B.V., Sidorova O.P., Kildushevskiy A.V. Etiology and treatment of myasthenia. – M.: Medicine, 2009. – P. 200.
 10. Ponomareva E.N. Myasthenia: clinical findings, pathogenesis, differential diagnosis, management of treatment. – Minsk: MET, 2002. – P. 175.
 11. Sanadze A.G., Sidnev D.V., Davidova T.V., et al. Muscular antigens (antitinin antigens) in patients with late onset of myasthenia: clinical and physiological correlation // *Journal of Neurology*. – 2003. – № 1. – P. 23-26.
 12. Sepp E.K., Lantsova V.B. Myasthenia. – M.: Medicine, 2008. – P. 111.
 13. Khodos Kh.G. On myasthenia and its treatment with roentgen irradiation of thymus // *Infectious and toxic diseases of neural system*. – Irkutsk: Irkutsk publishing house, 1961. – P. 250-271.
 14. Sherbakova N.I., Sanadze A.G., Sidnev D.V., Rudnichenko V.A. Clinical and electrophysiological peculiarities of seronegative myasthenia // *Journal of Neurology and Psychiatry*. – 2008. – № 3. – P. 4-10.
 15. Shutov A.A., Bikova A.A., Olkhovskaya E.F. Antigens to acetylcholine in blood of patients with myasthenia and their diagnostic value // *Journal of Neurology*. – 2003. – № 1. – P. 31-34.
 16. Almon R.R., Andrew C.G., Appel S.H. Serum globulin in myasthenia gravis inhibition of bungarotoxin binding to acetylcholine receptors // *Science*. – 1974. – Vol. 186. – P. 55-57.
 17. DeChiara T.M., Bowen D.C., Valenzuela D.M., Simmons M.V., et al. The receptor tyrosine kinase musk is required for neuromuscular junction formation in vivo. – *Cell*. – 1996. – Vol. 85, № 4. – P. 501-512.
 18. Drachman D.B., Adams R.N., Josifek L.F., Self S.G. Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis // *N. Engl. J. Med.* – 1982. – Vol. 307. – P. 769-773.
 19. Drachman D.B. Myasthenia gravis: biology and treatment // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1987. – P. 718-724.
 20. Engel A.G. Study of long-term anticholinesterase therapy: Effects on neuromuscular transmission and on motor endplate fine structure // *Neurology*. – 1973. – Vol. 23, № 12. – P. 1273-1281.
 21. Fambrough D., Hartsell H.C., Rash J.E., Ritchie A.K. Receptor properties of developing muscle // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1974. – Vol. 228. – P. 47-61.
 22. Gautam M., DeChiara T.M., Glass D.J., Yancopoulos G.D., Sanes J.R. Distinct phenotypes of mutant mice lacking agrin, MuSK, or rapsyn // *Developmental Brain Research*. – 1999. – Vol. 114. – P. 171-178.
 23. Geld H., Strauss A.J. Myasthenia gravis: immunologic relationship between muscle and thymus // *Lancet*. – 1969. – Vol. 1. – P. 57-60.
 24. Grob D., Arsura E.L., Brunner N.G., Namba T. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1987. – Vol. 505. – P. 472-499.
 25. Kusner L.L., Mygland A., Kaminsky H.J. Ryanidine receptor gene expression thymomas // *Muscle Nerve*. – 1998. – Vol. 21, № 10. – P. 1299-303.
 26. Lindstrom J., Lennon V.A., Seybold M., Whittingham S. Experimental autoimmune myasthenia and myasthenia gravis: biochemical and immunological aspects // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1976. – Vol. 274. – P. 254-274.
 27. Lindstrom J. Acetylcholine receptors and myasthenia // *Muscle nerve*. – 2000. – № 23. – P. 453-477.
 28. Mygland A., Aarli J.A., Matre R., Gilhus N.E. Ryanidine receptor antibodies related to severity of thymoma associated myasthenia gravis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 1994. – Vol. 57. – № 7. – P. 79-83.
 29. Oda K. Differences in acetylcholine receptor antibody interactions between extraocular and extremity muscle fiber // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1993. – Vol. 681. – P. 238-255.
 30. Oh S.J. Clinical electromyography // *Baltimore*. – 1982. – 519 p.
 31. Romi F., Bo L., Skeie G.O., Myking A., Aarli J.A., Gilhus N. E. Titin and ryanidine receptor epitopes are expressed in cortical thymoma along with costimulatory molecules // *Journal of Neuroimmunology*. – 2002. – Vol. 128, № 1-2. – P. 82-89.
 32. Satiamurti S., Drachman D.B., Slone F. Blockade of acetylcholine receptors: a model of myasthenia gravis // *Science*. – 1975. – Vol. 187. – P. 954-957.
 33. Skeie G.O., Mygland A., Aarli J., Gilhus N.E. Titin antibodies in patients with late-onset myasthenia gravis: clinical correlations // *H. Autoimmunity*. – 1995. – Vol. 20. – P. 99-104.
 34. Skeie G.O., Lunde P.K., Sejer E.R., Sted O.M., Mygland A.E., Aarli J.A., Gilhus N.E. Autoimmunity against the ryanidine receptor in myasthenia gravis // *Acta Physiol Scand.* – 2001. – P. 171, 379-384.
 35. Stalberg E. Clinical electrophysiology in myasthenia gravis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* – 1980. – Vol. 43. – P. 622-633.
 36. Strauss A.J., Kemp P.G. Serum autoantibodies in myasthenia gravis: selective affinity for J-bands of striated muscle as a guide to identification of antigen (S) // *J. Immunol.* – 1967. – Vol. 99. – P. 945-953.
 37. Vincent A., Newsom-Davis J. Seronegative myasthenia gravis // *J. Neuroimmunol.* – 1991. – № 1. – P. 101.
 38. Vincent A., Dalton P., Clover U., Palace L., Lang B. Antibodies to neuronal targets in neurological and psychiatric diseases // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2003. – Vol. 992. – P. 48-55.
 39. Voltz R., Albrich W., Nagele A., Schumm F., Wick M., Freiburg A., Gautel M., Thaler H., Aarli J., Kirchner T., Hohlfeld R. Paraneoplastic myasthenia gravis: detection of anti-MGT30 (titin) antibodies predicts thymic epithelial tumor // *Neurol.* – 1997. – Vol. 49. – P. 1454-1457.

Координаты для связи с авторами: Конькова Дарья Юрьевна – аспирант заочного обучения кафедры неврологии с курсом нейрохирургии АГМА, тел. +7-914-571-05-79, e-mail: fortunka2009@mail.ru.