

О.А. Дрозд¹, В.В. Ефремов¹, М.Г. Романцов², И.В. Сарвилина³

¹ Ростовский государственный медицинский университет, Российская Федерация

² Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ООО «Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Исследование динамики клинического и молекулярного фенотипа при миастении на фоне оптимизированного и комбинированного режима лечения

Цель работы заключалась в исследовании динамики клинического и молекулярного фенотипа при генерализованной миастении на фоне оптимизированного режима лечения, предполагавшего применение базисной терапии миастении и меглюмина натрия сукцината, а также комбинированного режима лечения, включавшего базисную терапию, меглюмина натрия сукцинат и озонотерапию. Достоверное улучшение показателей клиничко-неврологического статуса (устранение двигательных расстройств, глазодвигательных нарушений, слабости мимической, дыхательной и жевательной мускулатуры, бульбарного синдрома, двоения в глазах и птоза, глоточных нарушений) наблюдалось у пациентов, получавших комбинированный режим терапии. Выявлено достоверное уменьшение степени выраженности поражения нейромоторного аппарата и декремента амплитуды М-ответа различной степени у пациентов с миастенией при приеме комбинированной терапии по сравнению с приемом базисной и оптимизированной терапии. Впервые исследована динамика интенсивности экспрессии молекул пептидов и белков в сыворотке крови при приеме базисной, оптимизированной и комбинированной терапии, позволившая раскрыть новые механизмы эффективности комбинированной терапии заболевания.

Ключевые слова: миастения, протеомика, масс-спектрометрия, меглюмина натрия сукцинат, озонотерапия.

60

Введение

Миастения — это хроническое аутоиммунное нейромышечное заболевание с распространенностью 3–30 на 1 000 000 пациентов в год [1, 2]. Заболевание начинается в возрасте 20–40 лет, чаще болеют женщины [3, 4].

При миастении у человека развивается поражение двигательной функции. Прогрессирование болезни при-

водит сначала к ограничению трудовой деятельности, ранней инвалидности, а с вовлечением в процесс глотательной, кардиальной, дыхательной мускулатуры — к ухудшению качества и риску для жизни пациента [5, 6].

У больных миастенией могут продуцироваться аутоантитела (аутоАТ) к ацетилхолиновым рецепторам и к рецептору мышечной тирозинкиназы, которые прекращают сокращение мышечного волокна и вызывают

O.A. Drozd¹, V.V. Efremov¹, M.G. Romantsov², I.V. Sarvilina³

¹ Rostov State Medical University, Rostov-On-Don, Russian Federation

² North-Western State Medical University Named I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation

³ LLC «Medical Centre «Novomeditsina», Rostov-On-Don, Russian Federation

The Study of Dynamics of Clinical and Molecular Phenotypes in the Generalized Form of Myasthenia with Optimized and Combined Treatment

The aim of the study was the research of clinical and molecular phenotypes in the generalized form of myasthenia with optimized treatment, which includes the application of basic mode of the treatment and meglumine sodium succinate, and also the combined mode of the treatment, which includes the application of basic mode of the treatment and meglumine sodium succinate and ozonotherapy. The most expressed improvement of indicators of the clinical and neurologic status (the elimination of motoring breakdown, eye movement disorders, the weaknesses of mimic, respiratory and chewing muscles, bulbar syndrome, the doubling in eyes and ptosis, pharyngeal violations and increase in volume of movement of eyes) was observed in the group of patients receiving the combined therapy. The reduction of the expressiveness of the defeat of the neuromotor device and the decrement of the amplitude of the various degree of M-answer in patients with myasthenia is revealed in the application of the combined therapy in the comparison with the application of the basic and optimized therapy. For the first time we have investigated the dynamics of the intensity of the expression of specific peptides and proteins in blood serum in patients with the application of basic therapy, reamberin and ozonotherapy, which have allowed to open the new mechanisms of the efficiency of the combined therapy of the disease.

Key words: myasthenia, proteomics, mass-spectrometry, meglumine sodium succinate, ozonotherapy.

мышечную слабость и усталость [7, 8]. Генетические факторы могут играть существенную роль в возникновении миастении [6]. Также показано, что вирусы или бактерии, в т.ч. полиовирусы и *Escherichia coli*, могут быть вовлечены в патогенез миастении [9, 10].

Главными направлениями терапии миастении в настоящее время является применение антихолинэстеразных средств (АХЭП), неспецифических иммуносупрессантов, тимэктомия, плазмаферез [11–13]. Однако лечение сопровождается большим числом нежелательных побочных реакций, таких как аритмии, остеопороз и гипотензия, в результате чего не может быть достигнута полная ремиссия заболевания [14, 15]. Иммуномодуляторный механизм развития миастении был доказан в многочисленных исследованиях, продемонстрировавших роль иммунных эффекторных клеток, системы комплемента, цитокиновой продукции и продукции аутоАТ [16, 17]. В различных исследованиях было обнаружено изменение концентрации цитокинов в крови при данной болезни [10, 18–20]. Современным направлением в терапии миастении считают применение препаратов с антиоксидантным действием, к числу которых можно отнести меглюмина натрия сукцинат (Реамберин). Проведение протеомного анализа крови у пациентов с миастенией поможет установить молекулярные звенья механизма развития миастении и разработать эффективную терапию [21].

Цель исследования: изучить межмолекулярные пептидные и протеомные взаимодействия в сыворотке крови при генерализованной миастении на фоне оптимизированного режима лечения, включавшего базисную терапию (АХЭП, гормональная, иммуносупрессивная терапия), 1,5% раствора меглюмина натрия сукцината для инфузий, а также комбинированного режима лечения, в который входили вышеперечисленные лекарственные препараты и озонотерапия.

Пациенты и методы

Участники исследования

Исследование проводилось согласно «Правилам проведения качественных клинических испытаний (GCP)» (ОСТ № 42-511-99 от 29.12.98 г.) и в соответствии с принципами Декларации Хельсинки/Токио/Венеция/Гонконг/Вашингтон/Эдинбург/Сеул (1964–2008).

В течение 5 лет в исследование было включено (0-й день исследования) 49 пациентов с впервые диагностированной генерализованной формой миастении в возрасте от 24 до 78 лет — 29 (59,2%) женщин и 20 (40,8%) мужчин. Продолжительность заболевания варьировала от 1 года до 39 лет. Критерии диагноза миастении у пациентов соответствовали таковым, предложенным в рекомендациях «Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America». Выполнено общеклиническое и неврологическое обследование с детальным изучением рефлекторно-двигательной сферы. Для подтверждения диагноза миастении всем пациентам была проведена прозеринавая проба: оценка выполнена через 15–30 мин после подкожного введения 2,0 мл 0,5% раствора неостигмина метилсульфата (Прозерина).

Пациенты получали базисную терапию: АХЭП (пиридостигмина бромид в дозе 360 мг/сут), гормональные препараты (преднизолон в дозе 60 мг/сут), иммуносупрессивную терапию (азатиоприн в дозе 50–150 мг/сут).

Контрольную группу составили 20 здоровых лиц, которым был выполнен аналогичный объем исследований. Продолжительность клинического исследования составила 30 дней.

На 10-й день исследования всем пациентам с генерализованной формой заболевания была назначена оптимизированная терапия, включавшая базисную терапию и меглюмина натрия сукцинат — 200 мл 1,5% раствора внутривенно капельно со скоростью введения 60 капель в минуту; курс лечения составил 10 дней. Всем пациентам с 20-го дня исследования проводилась комбинированная терапия, включавшая базисную терапию, меглюмина натрия сукцинат и ежедневные внутривенные капельные инфузии озонированного физиологического раствора в стандартных флаконах по 200 мл с концентрацией озона 2000 мкг/л озono-кислородной смеси. Время насыщения 0,9% физиологического раствора составляло 10 мин. Курс лечения состоял из 10 процедур. Противопоказаниями для проведения лечения являлись геморрагические инсульты, нарушения свертываемости крови, острое алкогольное отравление, индивидуальная непереносимость озона.

Методы исследования

Для комплексной оценки эффективности и безопасности базисной, оптимизированной и комбинированной терапии миастении всем пациентам на 0-й, 10-й, 20-й и 30-й дни были выполнены: исследование функции мышц туловища, шеи и конечностей по стандартной 6-балльной шкале, электронейромиография («Нейро-МВП», Россия), количественное определение аутоАТ к рецептору ацетилхолина (ООО «БиоВендер—Лабораторная медицина», Чехия), количественное определение интерлейкинов (IL) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (наборы ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Диапазон концентраций: для IL 6 — 5,6–300 пг/мл, для IL 17 — 0–500 пг/мл, для интерферона (IFN) γ — 0–1000 пг/мл.

Выполнена время-пролетная масс-спектрометрия с лазерной десорбцией и ионизацией (MALDI-TOF-TOF-MS, Ultraflex II, «Bruker», США), которая позволила выявить молекулярный паттерн сыворотки крови пациентов и его динамику на фоне различных режимов терапии. Разделение белков сыворотки крови производилось с помощью стандартных наборов, включающих 3 вида хроматографического разделения (MB-NIC C8 Kit, MB-IMAC Cu, MB-Wax Kit; «Bruker», США). Условием включения белка-маркера в диагностический профиль являлся показатель «покрытия сиквенса» при анализе масс-спектрограмм более 15%. Данные о взаимодействиях и функциональных особенностях белков получены с помощью программ «STRING 8.1», «STITCH». Представлены результаты экспрессии белков в сыворотке крови у 20 пациентов с миастенией.

Кровь для лабораторных исследований брали в утренние часы (с 8 до 10 часов). Безопасность применения меглюмина натрия сукцината и озонотерапии оценивали по шкале нежелательных побочных реакций (ВОЗ). Оценка эффективности и безопасности лечения выполняли на 0-й, 10-й, 20-й и 30-й дни исследования, соответствующие началу и завершению базисной, оптимизированной и комбинированной медикаментозной и немедикаментозной терапии.

Статистический анализ результатов исследования проводили в программе «Statistica 9.1» (StatSoft Inc., США).

Результаты

Исследование клиничко-неврологического статуса в 0-й день исследования у пациентов с генерализованной формой миастении показало наличие глазодвигательных симптомов у 17, слабости мимической мускулатуры — у 19, бульбарного синдрома — у 20, слабости мышц туловища и шеи — у 18, слабости мышц конечностей — у 21, сла-

бости дыхательной мускулатуры — у 11, слабости жевательной мускулатуры — у 9, общей мышечной слабости — у 12 больных. В 48 случаях прозеринавая проба оказалась положительной, у 1 пациента — слабоположительной.

Исследование клинично-неврологического статуса на 10-й день исследования показало наличие глазодвигательных симптомов у 13, слабости мимической мускулатуры — у 11, бульбарного синдрома — у 14, слабости мышц туловища и шеи — у 13, слабости мышц конечностей — у 13, слабости дыхательной мускулатуры — у 8, слабости жевательной мускулатуры — у 5, общей мышечной слабости — у 9 пациентов.

На фоне оптимизированного лечения зарегистрирована следующая динамика клинично-неврологического статуса: глазодвигательные симптомы зарегистрированы у 9, слабость мимической мускулатуры — у 8, бульбарный синдром — у 10, слабость мышц туловища и шеи — у 9, слабость мышц конечностей — у 9, слабость дыхательной мускулатуры — у 6, слабость жевательной мускулатуры — у 4, общая мышечная слабость — у 7 пациентов.

На фоне комбинированного лечения имела место следующая динамика клинично-неврологического статуса: глазодвигательные симптомы обнаружены у 5, слабость мимической мускулатуры — у 4, бульбарный синдром — у 8, слабость мышц туловища и шеи — у 6, слабость мышц конечностей — у 5, слабость дыхательной мускулатуры — у 4, слабость жевательной мускулатуры — у 2, общая мышечная слабость — у 5 пациентов.

Динамика показателей электронноймиографии в контрольной группе и группе пациентов с миастенией представлена в табл. 1, показателей иммунологического исследования — в табл. 2, профиля белков-маркеров миастении в сыворотке крови контрольной и исследуемой группы пациентов — в табл. 3.

Нежелательные побочные реакции на фоне применения меглюмина натрия сукцината и озонированного физиологического раствора не отмечалось. На фоне проведения оптимизированной и комбинированной терапии была снижена среднесуточная доза АХЭП до 180–240 мг/сут, преднизолона — до 30 мг/сут, у 5 пациентов исключена иммуносупрессивная терапия.

Нами зарегистрирован высокий терапевтический эффект N-метиламмония (меглюмина) натрия сукцината в группах пациентов с различными формами миастении, связанный с обменномодифицирующим, антиоксидантным, иммуномодулирующим действием вещества. Препарат устраняет механизмы активации окислительного стресса в миоцитах при миастении, что может быть связано с положительным действием сукцината на оксигенацию внутриклеточной среды, стабилизацию структуры и функции митохондрий, ионный обмен в клетке. Представляется вероятной гипотеза о том, что аутоАТ к рецептору ацетилхолина могут проникать во внутриклеточную среду и достигать митохондрий, блокировать активность митохондриального сукцинат-дегидрогеназного комплекса посредством связывания с рецепторами

Таблица 1. Динамика показателей электронноймиографии в контрольной и исследуемой группе

Показатель электронноймиографии	Пациенты с миастенией (n=49)				Контрольная группа (n=20)
	0-й день	10-й день	20-й день	30-й день	
Срединный нерв, СПИэфф., м/с	41,7±0,6***	57,8±0,9***	68,2±1,0**	74,5±1,1'	75,1±1,2
СПИафф., м/с	45,2±0,7***	52,4±0,8***	68,9±1,0***	75,7±0,9**	79,7±1,0
Кэ/а, %	89,6±0,8***	92,5±0,9**	94,2±1,0'	95,7±1,0'	96,0±1,1
Число ДЕ	35,0±9,9***	62,4±10,8***	115,0±13,2***	175,2±16,2***	199,0±17,6
Амплитуда М-ответа (мкВ): макс. мин.	2083±549,6** 46,7±2,3***	3542±660,3* 50,3±3,0**	4010±710,2* 52,5±3,5*	4200±730,6* 53,7±3,5'	4261±737,8 56,2±3,6
Длительность М-ответа, мс	21,3±2,3***	18,8±0,8***	15,3±0,7*	14,4±0,6'	13,3±0,5
Большеберцовый нерв, СПИэфф., м/с	31,6±9,9***	47,3±2,2***	51,5±2,3**	57,8±2,5'	58,3±2,5
СПИафф., м/с	31,7±2,9***	57,4±1,8***	59,3±2,7***	66,4±2,8'	70,1±3,0
К э/а, %	86,7±2,4**	87,4±2,0**	89,8±2,2*	92,6±2,6'	94,7±2,9
Число ДЕ	56,0±2,5***	123±15,6**	157±19,3'	186±19,8'	190,0±20,5
Амплитуда М-ответа (мкВ): макс. мин.	2500±184,1*** 46,2±1,3***	6300±600,2' 50,2±1,6*	6600±618,4' 52,4±1,8'	6700±620,5' 54,7±1,9'	6800±621,0 55,2±2,0
Длительность М-ответа, мс	21,3±4,7***	17,2±3,7*	15,3±2,3'	13,5±1,3'	12,9±1,1
Краниокаудальный коэффициент СПИэфф., %	124,4±3,1***	136,5±4,5*	138±4,6'	145,3±4,9'	147,0±5,1
Краниокаудальный коэффициент СПИафф., %	122,2±2,8***	138,7±4,5*	149,3±5,8'	152,4±6,8'	156,5±7,7

Примечание. ` — недостоверные показатели по отношению к контролю; *, ** и *** — статистические значимые различия показателей по отношению к контролю при p <0,05, p <0,01, p <0,001; СПИэфф. — скорость проведения импульсов по эфферентным волокнам; СПИафф. — скорость проведения импульсов по афферентным волокнам; Кэ/а — мотосенсорный коэффициент; ДЕ — двигательные единицы; мкВ — микровольт; м/с — метры в секунду; мин — минуты; мс — миллисекунды.

Таблица 2. Динамика показателей активности звеньев иммунной системы в сыворотке крови здоровых лиц и пациентов исследуемой группы

Имунологические показатели	Пациенты с миастенией (n=49)				Контрольная группа (n=20)
	0-й день	10-й день	20-й день	30-й день	
АутоАТ к рецептору ацетилхолина, нмоль/л	5,7±1,9***	3,2±1,1***	2,9±0,7***	1,8±0,7***	0,02±0,01
IL 4, пг/мл	6,9±2,5***	4,2±1,8***	3,6±1,4***	2,7±1,1***	0,57±0,09
IL 6, пг/мл	479,1±29,3***	354,3±22,6***	127,5±18,3***	104,5±11,3***	65,2±6,6
IL 17, пг/дл	89,8±9,6***	48,6±7,9***	35,4±6,4***	21,4±5,8***	2,1±0,6
IFN γ, пг/мл	29,0±8,5***	26,8±6,4*	22,3±6,1'	17,5±5,9'	12,9±5,7

Примечание. ` — недостоверные показатели по отношению к контролю; * и *** — статистические значимые различия показателей по отношению к контролю при p <0,05, p <0,01, p <0,001; нмоль/л — наномоль/литр; пг/мл — пикограмм/миллилитр; пг/дл — пикограмм/децилитр; АТ — антитела; IL — интерлейкин; IFN — интерферон.

Таблица 3. Динамика профиля белков-маркеров миастении в сыворотке крови здоровых лиц и пациентов исследуемой группы

Название белка-маркера	Пациенты с миастенией, абсолютное число с экспрессией пептида и белка в крови				Контрольная группа (n=20)
	0-й день	10-й день	20-й день	30-й день	
Рецептор тирозинкиназы в миоците скелетной мышцы	5	9	17	18	20
Цитоплазматический актин 1	4	4	11	19	19
АТФ-зависимая РНК-хеликаза DDX1	7	15	17	20	20
Короткая изоформа РНК-связывающего белка	4	7	18	19	20
Изоформа A ₁ В гетерогенного ядерного рибонуклеопротеина A ₁	6	8	17	18	20
Изоформа B ₁ гетерогенного ядерного рибонуклеопротеина A ₂ /B ₁	4	7	13	18	20
Митохондриальный стресс-белок 70	20	19	16	15	10
Тяжелая цепь иммуноглобулина G ₄	20	17	15	10	8
Фактор 2-переносчик интерлейкина	3	5	15	19	20
β-цепь тубулина	5	6	14	18	19
Цитоплазматический актин 2	4	7	12	15	20
Тяжелая цепь иммуноглобулина G ₁	16	14	17	19	20
Пероксиредоксин 4	20	18	16	17	12
β ₂ С-цепь тубулина	6	7	8	14	18
Виментин	4	5	12	17	20
Сукцинатдегидрогеназа	3	7	17	20	20
Рецептор к сукцинатдегидрогеназе	2	9	12	15	19

Примечание. АТФ — аденозинтрифосфорная кислота; РНК — рибонуклеиновая кислота; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; DDX — дуплекс ДНК.

сукцинатдегидрогеназы (рис. 1), что было подтверждено в нашем исследовании, показавшем уменьшение абсолютного числа пациентов с экспрессией сукцинатдегидрогеназы и рецепторов к ней. Последствием такого эффекта аутоиммунной реакции может быть некроз мышечных волокон скелетной мускулатуры.

На уровне миоцита при введении меглюмина натрия сукцината, вероятно, имеет место явление адаптационного резерва: снижение активности глутаматдегидрогеназы, что может быть вызвано увеличением содержания NADH2 (никотинамидадениндинуклеотид восстановленный) в результате торможения активности ферментов NADH-дегидрогеназы и цитохромоксидазы в митохондриях клеток.

Ключевым механизмом действия меглюмина натрия сукцината является активация рецептора 1-го типа к сукцинату, которая запускает иммуномодулирующий эффект препарата на уровне миоцита (см. рис.). Снижение интенсивности экспрессии IFN γ в сыворотке крови пациентов с миастенией на фоне приема препарата отражает снижение активности Jak (Janus-kinase)-STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription protein)-сигнального пути в клетке и формирование иммунного ответа в миоците на агрессивное воздействие аутоАТ к рецептору ацетилхолина с уменьшением концентрации IL 4, 6, 17, что приводит к снижению интенсивности дифференцировки В лимфоцитов, продукции АТ к рецептору ацетилхолина и блокаде прогрессирования заболевания. Механизм иммуномодулирующего эффекта меглюмина натрия сукцината может быть связан с основными путями синтеза гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), которая обладает ингибирующим эффектом в отношении аутоиммунного воспаления посредством блокады синтеза провоспалительных цитокинов через p38 MAPK (Mitogen-activated protein kinases)-сигнальный путь.

Под действием озона дополнительно улучшается энергетический обмен тканей, восстанавливается активность ферментов дыхательной цепи, повышается сопряженность процессов окисления и фосфорилирования.

Биоинформационный анализ молекулярного профиля крови показал, что механизмы действия Реамберина и озонотерапии реализуются на уровне взаимосвязанных

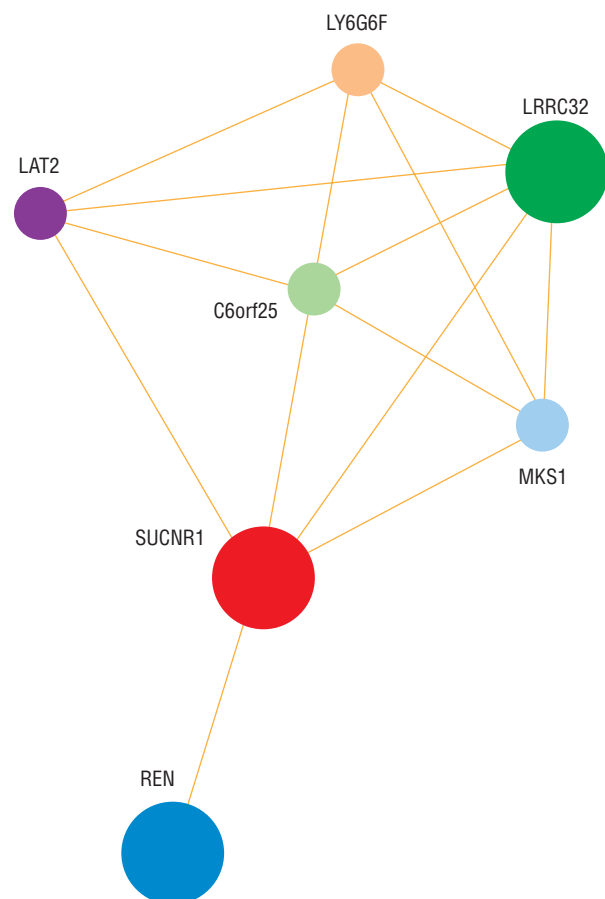


Рис. 1. Схема межмолекулярных взаимодействий белка-рецептора 1 к сукцинату.

Примечание. SUCNR1 — рецептор 1 к сукцинату; LY6G6F — комплекс лимфоцитарных антигенов 6; LRRC32 — лейцин-содержащий белок 32; C6orf25 — белок G6b, ингибирует агрегацию тромбоцитов; REN — ренин; MKS1 — белок синдрома Меккеля, тип 1; LAT2 — активатор Т-клеточного звена иммунитета.

молекулярных путей и отражаются в межмолекулярных взаимодействиях 3 функциональных групп белков: мембранных белков (рецептор тирозинкиназы в миоците), внутриклеточных белков (цитоплазматический актин 1, АТФ-зависимая РНК-хеликаза DDX1, короткая изоформа РНК-связывающего белка, изоформа A₁-В гетерогенного ядерного рибонуклеопротеина A₁, изоформа B₁ гетерогенного ядерного рибонуклеопротеина A₂/B₁, митохондриальный стресс-белок 70, тяжелая цепь иммуноглобулина G₄, фактор 2-переносчик интерлейкина, β-цепь тубулина), белков клеточных структур (цитоплазматический актин 2, тяжелая цепь иммуноглобулина G₁, пероксиредоксин 4, β₂С-цепь тубулина, виментин, сукцинатдегидрогеназа, рецептор 1-го типа сукцинатдегидрогеназы).

Таким образом, наиболее эффективным у пациентов с миастенией оказалось сочетание базисной терапии, при-

ема меглюмина натрия сукцината и внутривенных капельных инфузий озонированного физиологического раствора.

Заключение

В исследовании доказана необходимость увеличения эффективности терапии миастении посредством применения режимов метаболической регуляции на основе приема 1,5% раствора меглюмина натрия сукцината (Реамберина) и внутривенных капельных инфузий озонированного физиологического раствора. Молекулярный анализ эффективности и безопасности приема меглюмина натрия сукцината при миастении является основой для разработки новых средств лечения этой нозологии. Важным представляется поиск генетического паттерна аутоиммунных процессов при миастении, включающего полиморфизм рецепторов к IL 4, 6, 17.

ЛИТЕРАТУРА

- Conti-Fine B., Milani M., Kaminski H. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J. Clin. Invest.* 2006; 116 (11): 2843–2854.
- McGrogan A., Sneddon S., de Vries C. The incidence of *myasthenia gravis*: a systematic literature review. *Neuroepidemiology.* 2010; 34: 171–183.
- Гехт Б.М., Санадзе А.Г. Миастения: диагностика и лечение. *Неврологический журнал.* 2003; 8 (Приложение 1): 8–11.
- Романов Т.В. Пути оптимизации диагностической и лечебной помощи больным миастенией (анализ опыта работы регионального миастенического центра). *Практическая медицина.* 2012; 2 (57): 153–157.
- Лихачев С.А., Астапенко А.В., Куликова С.Л. Современный подход к лечению миастении гравис. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа.* 2012; 1 (13): 4–11.
- Giraud M., Vandiedonck C., Garchon H. Genetic factors in autoimmune *myasthenia gravis*. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 2008; 1132: 180–192.
- Санадзе А.Г., Гехт Б.М., Сиднев Д.В., Хлебникова Н.Н., Чугунова Н.А., Щербак Н.И. Антитела к ацетилхолиновому рецептору в диагностике миастении и других форм, связанных с патологией нервно-мышечной передачи. *Неврологический журнал.* 2003; 8 (Приложение 1): 19–21.
- Gomez A., van den Broeck J., Vrolix K., Janssen S., Lemmens M., Van Der Esch E., Duimel H., Frederik P., Molenaar P., Martinez-Martinez P., De Baets M., Losen M. Antibody effector mechanisms in *myasthenia gravis*-pathogenesis at the neuromuscular junction. *Autoimmunity.* 2010; 43: 353–370.
- Cavalcante P., Barberis M., Cannone M., Baggi F., Antozzi C., Maggi L., Cornelio F., Barbi M., Dido P., Berrih-Aknin S., Mantegazza R., Bernasconi P. Detection of poliovirus-infected macrophages in thymus of patients with *myasthenia gravis*. *Neurology.* 2010; 74: 1118–1126.
- Stefansson K., Dieperink M., Richman D., Marton L. Sharing of epitopes by bacteria and the nicotinic acetylcholine receptor: a possible role in the pathogenesis of *myasthenia gravis*. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 1987; 505: 451–460.
- Chien P., Yeh J., Chiu H., Hsueh Y. Inhibition of peripheral blood natural killer cell cytotoxicity in patients with *myasthenia gravis* treated with plasmapheresis. *Eur. J. Neurol.* 2011; 18: 1350–1357.
- Guideline for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 691–699.
- Mantegazza R., Bonanno S., Camera G., Antozzi C. Current and emerging therapies for the treatment of *myasthenia gravis*. *Neuropsych. Dis. Treat.* 2011; 7: 151–160.
- Garcia-Carrasco M., Escarcega R., Fuentes-Alexandro S., Riebeling C., Cervera R. Therapeutic options in autoimmune *myasthenia gravis*. *Autoimmun. Rev.* 2007; 6: 373–378.
- Jordi D. Treatment strategies for *myasthenia gravis*. *Exp. Opin. Pharmacotherap.* 2009; 10 (8): 1329–1342.
- Gold R., Hohlfeld R., Klaus V. Toyka progress in the treatment of *myasthenia gravis*. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2008; 1 (2): 36–51.
- Huang C., Lin S., Liao P., Young S., Yang C. The immunopharmaceutical effects and mechanisms of herb medicine. *Cell Mol. Immunol.* 2008; 5: 23–31.
- Myasthenia Gravis: Recommendations of clinical research standards. *Neurology.* 2000; 55 (1): 16–23.
- Tuzun E., Huda R., Christadoss P. Complement and cytokine based therapeutic strategies in *myasthenia gravis*. *J. Autoimmun.* 2011; 37: 136–143.
- Yeh J., Wang S., Chien P., Shih C., Chiu H. Changes in serum cytokine levels during plasmapheresis in patients with *myasthenia gravis*. *Eur. J. Neurol.* 2009; 16: 1318–1322.
- Hortin G. The MALDI-TOF mass spectrometric view of the plasma proteome and peptidome. *Clin. Chem.* 2006; 52: 1223–1237.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дрозд Оксана Александровна, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», штатный ординатор МБУЗ «Городская больница № 8» г. Ростова-на-Дону
Адрес: 344029, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29, **тел.:** (863) 250-41-33; **e-mail:** drozd.oksy@gmail.com
Ефремов, Валерий Вильямович, врач высшей категории, невролог, доктор медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»
Адрес: 344029, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29, **тел.:** (863) 250-41-33; **e-mail:** drozd.oksy@gmail.com
Романцов Михаил Григорьевич, доктор медицинских наук, кандидат педагогических наук, действительный член Российской академии естественных наук
Адрес: 105037, Москва, а/я 47; **e-mail:** mr@polysan.ru
Сарвилина Ирина Владиславовна, доктор медицинских наук, клинический фармаколог, генеральный директор ООО «Медицинский центр «Новомедицина»
Адрес: 344002, Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, д. 74; **e-mail:** isarvilina@mail.ru