

С.Т. Кожаканова, А.Х. Ибадильдина, К.М. Назиров, М.Б. Аскароев, А.С. Жусупова, Н.В. Ким, А.Х. Жакупова
 АО «Национальный научный медицинский центр», г. Астана, Казахстан

КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

ТҰЖЫРЫМДАМА

Жұмыстың мақсаты: миастениямен ауыратын науқастарда сүйек миының аутогенді гемопоэтикалық бағаналы жасушаларын қолданудың әсерлілігін бағалау.

Материалдары мен әдістері: Бұл клиникалық зерттеу Ұлттық ғылыми медициналық орталықтың ғылыми кеңесі мен сараптамалық кеңесі бекіткен 2010 жылдың 12 қаңтарындағы №25 хаттамаға сәйкес Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау министрлігінің «Органдар мен жүйелердің қызметінің жетіспеушіліктеріндегі жаңашыл жасушалық технологиялар» ғылыми техникалық бағдарламасының аясында жүргізілді. Өрбір науқастан алдын ала жазбаша келісім алынды.

Нәтижесі: Бақылау кезінде екі топтағы науқастарда да жағдайы нашарлау, кризді жағдайлар байқалмады. Сонымен қатар, науқастар процедура-

ны жақсы көтерді. Осы зерттеудің нәтижелері, зерттеуге қатысқан науқастардың санының аздығына қарамастан, жүйке жүйесінің аутоиммунды ауруларында жасушалы технологияларды қолданудың алғашқы тәжірибесі болып табылады және алдынан үміт күттіреді. Алынған нәтижелерге қарай, клиникалық көрсеткіштердің сенімді жақсаруы байқалды: ауру ауырлығының балдық жүйе бойынша көрсеткішінің төмендеуі, бақылау кезінде асқынудың болмауы. Алайда, біз осы емді қолдану кезінде иммунды статустың оң өзгерістерінің лабораториялық дәлелдемесін анықтай алмадық. Бірақ оң тенденция байқалды, бұл осы зерттеулерді әрі қарай жалғастыру керек екенін көрсетеді.

Маңызды сөздер: жүйке жүйесі, аутоиммунды аурулар, жасушалы технология

ABSTRACT

The aim: of this clinical study was to estimate the efficacy of autologous hematopoietic stem cells in the bone marrow for the treatment of patients with myasthenia gravis.

Materials and methods. Clinical studies were conducted in accordance with the protocol number 25 dated 12 January 2010, approved by the Academic Council and the Ethics Committee (Ethics Committee decision number 3 from 14.01., 2010). National research scientific center and technical programs of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan "Innovative cell technologies in the treatment of functional impairment of organs and systems." From each patient gave written informed consent.

Results: During the observation period impairments krizovoe states in both groups were observed. In addition, the procedure was well tolerated.

The results of these studies, which were the first to experience the application of cellular technology in autoimmune diseases of the nervous system, despite the small amount of clinical data and the observation time were somewhat promising. The data obtained showed a statistical significant positive clinical dynamics with decreasing indicators point scoring severity of the disease, the absence of exacerbations during the observed period. However, we do not have reliable laboratory evidence of changes in the immune status during treatment with autologous hematopoietic stem cells of the bone marrow, although positive trends were observed, indicating a need for further study of the use of cell therapy in autoimmune diseases in neurology.

Keywords: nervous system, autoimmune diseases, cell therapy

ВВЕДЕНИЕ

Инновационные технологии в диагностике и лечении аутоиммунных заболеваний достигались благодаря значительному прогрессу различных отраслей и наук. Так, широкомасштабные исследования биологии стволовых клеток дали развитие новому направлению в медицине – клеточной терапии. Согласно определению FDA (Food and Drug Administration, правительственная организация, осуществляющая лицензирование медицинских технологий и препаратов в США), клеточная терапия – это использование живых клеток различного происхождения, которые при введении в организм пациента способны к активному функционированию, результатам чего являются улучшение или модификация существующей функции органа или ткани, либо восстановление или замена утраченной функции [1,4]. Выделяют различные группы клеток в зависимости от их источника. Аутологичная группа клеток, т.е. собственные клетки пациента, по мнению многих исследователей имеют наибольшие шансы для функционирования в организме в силу отсутствия отторжения его иммунной системой. Аллогенные клетки – клетки человека донора – могут индуцировать иммунные реакции, тем самым вызывая их отторжение. Ксеногенные препараты получают из клеток животных, однако, применение данных препаратов в настоящее время не нашло одобрения ввиду отсутствия доказательств эффективности и частых случаев тяжелых осложнений [2].

Аутоиммунные заболевания, в том числе в неврологической практике, включают несколько нозологических форм с различной клинической картиной, но с общими процессами патогенеза и принципами лечения, в основном с иммуносупрессивной направленностью терапии. Ключевыми звеньями в патогенезе аутоиммунных заболеваний являются нарушения в иммунной системе, приводящие к развитию поликлонального иммунного ответа на собственные антигены [1].

Пусковым механизмом в иммунопатогенезе аутоиммунных заболеваний является активация аутоспецифических Т и В лимфоцитов. Поскольку процесс образования рецепторов этих клеток является случайным, лимфоциты со значительной степенью специфичности к аутоантигенам образуются постоянно. Однако в норме все они подвергаются негативной селекции в первичных лимфоидных органах (тимус, костный мозг), приводящей к так называемой центральной толерантности [2,3]. Негативная селекция Т и В лимфоцитов происходит не только в центральных органах иммунной системы, но и на периферии, что позволяет устранить клетки, не встретившие аутоантиген в тимусе или костном мозге. Как и в случае центральной толерантности, при периферической толерантности элиминация аутореактивных клеток происходит за счет связывания рецепторов лимфоцитов. Другим фактором патогенеза аутоиммунного заболевания является нарушение механизмов, в норме обеспечивающих сохранение иммунологического гомеостаза, т.е. своевременное прекращение иммунной реакции. Доказана ведущая роль в сохранении иммунологического гомеостаза нескольких популяций Т-лимфоцитов, называемых регуляторными Т-лимфоцитами. Прежде всего, это популяция CD4+, CD25+, Foxp3. Они подавляют активность эффекторных Т-лимфоцитов при непосредственном контакте с ними, а также оказывают супрессивное действие на антигенпрезентирующие клетки [2,14,]. Любой аутоиммунный процесс, включающий продукцию аутоантител, ведет к образованию иммунных комплексов, циркулирующих или фиксированных на клетке или в межклеточном веществе.

Миастения гравис (МГ) - классическое аутоиммунное заболевание, при котором синдром патологической мышечной утомляемости обусловлен явлениями аутоагрессии с образованием антител, направленных к различным антигенным мишеням периферического нейро-моторного аппарата [5]. Миастению относят к наиболее хорошо изученным аутоиммунным заболеваниям нервной системы [6]. Синдром патологической мышечной утомляемости при МГ обусловлен нарушением нервно-мышечной проводимости вследствие образования антител к постсинаптическим рецепторам ацетилхолина и их блокадой [7,19]. Органом мишенью при миастении являются структуры синапса, непосредственно мышечная ткань [8]. Большую роль в патогенезе миастении, как признается многими исследователями, играет патология как клеточного, так и гуморального иммунитета [9, 12,13]. Считается, что на ранних этапах болезни происходит образование тримолекулярного комплекса, состоящего из антиген представляющей клетки холинорецептора (ХР) и молекул главного комплекса гистосовместимости II класса, хотя клинические проявления миастении на данном этапе заболевания, как правило, отсутствуют. Затем происходит активация Т-лимфоцитов, стимулирующих выработку антител к ХР в крови и в ткани тимуса при миастении, а также образование антител к ХР при трансплантации фрагментов тимуса от больных миастенией мышам [10,16,18]. Развивающиеся в организме больных иммунологические изменения сопровождаются определенными клиническими симптомами, чаще локальной мышечной слабостью (парез глазодвигательных или фарингеальных мышц) либо генерализованной слабостью. Подтверждением мнения о заинтересованности вилочковой железы в развитии аутоагрессии при миастении является тот факт, что удаление тимуса значительно уменьшает проявления как самого заболевания, так и экспериментально вызванной миастении [11,13,17].

По современным представлениям, патофизиологические механизмы миастении связаны с различными вариантами изменения плотности и функционального состояния холинорецепторов вследствие их аутоиммунного поражения [13]. Известные на сегодняшний день методы лечения данной патологии недостаточно эффективны, что

По современным представлениям, патофизиологические механизмы миастении связаны с различными вариантами изменения плотности и функционального состояния холинорецепторов вследствие их аутоиммунного поражения [13]. Известные на сегодняшний день методы лечения данной патологии недостаточно эффективны, что

требует активного поиска новых направлений патогенетической терапии. В этой связи, принципиально иным направлением является коррекция иммунного дисбаланса с помощью иммунорегуляторных веществ (NO, TGF- β , ИЛ-10 и др.), источником которых являются аутогенные гемопоэтические стволовые клетки, обладающие естественной супрессорной активностью и нацеленные на увеличение пула регуляторных Т-лимфоцитов, а также на супрессию Т-эффекторов [12,14]. Методы клеточной терапии являются основой многих протоколов генотерапии – терапевтического вмешательства, основанного на модификации генетического материала живых клеток. Гемопоэтические клетки являются гетерогенной популяцией, которая помимо мультипотентных стволовых клеток включает более дифференцированные клетки, являющиеся предшественниками различных ростков кроветворения и эндотелиальных клеток. Клетки подвергшиеся экстракорпораль-

ной генетической модификации, могут служить средствами доставки продуктов внедренного гена в патологический очаг. Реинфузия таких клеточных препаратов может способствовать замещению дефектной ткани или заполнению генетически модифицированными клетками пустующей ниши, результатом чего становится компенсация функционального дефекта. Это позволило нам предположить о том, что, трансплантируя аутогенные клетки костного мозга с помощью нативных иммунорегуляторных пептидов с высокой биологической активностью можно устранить иммунный дисбаланс и восстановить адекватные адаптационные реакции организма. Исходя из вышеизложенного, целью настоящего клинического исследования явилось оценка эффективности применения аутогенных гемопоэтических стволовых клеток костного мозга для лечения пациентов с миастенией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наш первый опыт применения стволовых клеток в клинике получен при комплексном лечении пациентов с миастенией гравис. Клинические исследования проводились в соответствии с протоколом № 25 от 12 января 2010 года, утвержденным Ученым советом и Этическим комитетом (решение этического комитета №3 от 14.01. 2010 г). Национального научного медицинского центра в рамках научно-технической программы Министерства здравоохранения Республики Казахстан «Инновационные клеточные технологии в лечении функциональной недостаточности органов и систем». От каждого пациента было получено письменное информированное согласие.

Забор костного мозга осуществляли в условиях операционного блока с соблюдением правил асептики и антисептики. Процедура забора костного мозга осуществлялась под местной анестезией S. Lidocaini 2% - 10,0 и S. Novocaini 0,5% - 10,0 из задних гребней подвздошной кости, в объеме до 400 мл. Далее, аспират костного мозга фракционировали методом центрифугирования на фиколле (плотность 1077 г/л), отбирали мононуклеарную фракцию. Отобранный клеточный материал отмывали от фиколла питательной средой DMEM (HyClone, Новая Зеландия) методом центрифугирования, клеточный осадок помещали в среду для культивирования, содержащую DMEM (HyClone, Новая Зеландия), 20% FBS (Аргентина) и 100 мкг/мл пенициллина. Содержание гемопоэтических стволовых CD34+ клеток, по данным проточной цитофлуориметрии составляло от 78% до 97%. Затем клетки высевали на посуду для культивирования с плотностью $1,29 \times 10^2$ кл/см². Клетки культивировали в течение от 24-72 час при 37°C в инкубаторе, в атмосфере с 5% CO₂ и с 95%-ной влажностью. Культивирование клеток проводили с целью устранения дизрегуляторного влияния на них аутоиммунного процесса в организме. Введение клеточной суспензии проводилось однократно системно (внутривенно) в 200 мл 0,9% NaCl, в количестве от 97 до 125 млн. клеток.

В исследование было включено 20 больных с верифицированным диагнозом МГ, которые были распределены в контрольную и основную группы. Верификация диагноза осуществлялась по основным 4 критериям диагностики заболевания – клиническим (ведущий синдром патологической мышечной утомляемости), фармакологическим (проведение прозеринового пробы), электромиографическим, иммунологическим. Пациенты контрольной группы получали заместительную терапию АХЭП, иммуносупрессорную терапию, с неуклонным прогрессированием заболевания и средне-тяжелым его течением. Пациентам основной группы (составило 10 человек) наряду с основными патогенетическими методами терапии проводилось лечение гемопоэтическими клетками аутологичного костного мозга. Применение гемопоэтических клеток аутологичного костного мозга, а именно костномозговой взвеси, осуществлялось парентеральным путем – внутривенное капельное введение в течение 3-х часов.

Оценка неврологического статуса осуществлялась по шкале предложенной SzoborA. (1976 г.), позволяющей определить степень выраженности двигательных расстройств. Так, определяется сила различных групп мышц в баллах на основании противодействия пациента усилиям исследователя, где:

- 0 баллов – движения в мышце отсутствуют;
- 1 балл – есть минимальные движения в мышце, но вес конечности больной не удерживает;
- 2 балла – удерживает все конечности, но сопротивление оказываемое исследователю минимальное;
- 3 балла – оказывает сопротивление усилиям изменить положение конечности, но сопротивление незначительное;
- 4 балла – хорошо сопротивляется усилиям изменить положение конечности, но имеется некоторое снижение силы;

- 5 баллов – сила мышцы соответствует возрастной и конституциональной норме обследуемого.

Для объективной оценки тяжести клинических проявлений миастении использовалась Международная количественная шкала (QMGS), предложенная VarohnR.J. (1998 г.). Количественный диапазон данной шкалы составляет от 0 баллов (отсутствие каких либо глазодвигательных и бульбарных нарушений, а также полная ремиссия) до максимально возможных 39 баллов (наибольшая выраженность глазодвигательных и бульбарных нарушений, а также мышечной слабости). В обеих группах бальная оценка тяжести клинического состояния была сопоставима и составила 18-21 балл.

Всем 20 пациентам до начала и дважды в динамике после окончания патогенетической терапии, применения клеточных технологий проведено иммунологическое исследование крови на определение антител к холинорецепторам, являющееся качественным критерием диагностики аутоиммунной миастении. А также проведены лабораторные исследования по определению спектра CD4+, CD25+ - являющихся белковыми молекулами, которые представляют собой основные субпопуляции Т-лимфоцитов, так называемых, клеток-регулято-

ров специфических по антигенной направленности иммунных реакции гуморального и клеточного типа. Увеличение численности CD4+, CD25+ после применения клеточной терапии способствует подавлению активности остаточных патологических клеток. Исследование субпопуляции лимфоцитов выполнено с использованием моноклональных антител на проточном цитофлуориметре FACSCalibur фирмы Becton Dickinson. Диагностическая тест-система для определения антител к ацетилхолинорецепторам осуществлялась иммуноферментным методом, набором фирмы BioVendor на анализаторе ChemWell. Были определены схемы визитов.

Обработка статистических данных производилась с использованием программы для статистического анализа данных - STATISTICA 6.1, и программа IBM SPSS версии 18. Проведен расчет средней арифметической, ошибки средней арифметической. Достоверность различий оценивалась с помощью непараметрического метода - рангового дисперсионного анализа и конкордации Кендела для зависимых выборок; параметрического метода (дисперсионного, сравнения средних) - t-критерия для зависимых выборок. Различия считали достоверными при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Одномоментное однократное внутривенное введение костно-мозговой взвеси гемопоэтических клеток аутологичного костного мозга характеризовалось хорошей переносимостью и не вызывало каких либо побочных реакции в зоне парэнтерального введения. Ни у одного из пациентов не было

зафиксировано каких-либо серьезных осложнений, ухудшающих соматическое состояние или способствующих нарастанию неврологической симптоматики.

Объективный анализ клинической симптоматики представлен в таблице №1.

Таблица №1 – сравнительная динамика бальной оценки клинической тяжести заболевания с помощью количественной шкалы.

	До лечения	Через 3 месяца	Через 12 месяцев
Контрольная группа	20,90±8,94	21,00±9,66	20,70±9,98
Основная группа	21,60±8,05	19,00±7,48*	18,60±8,08*

Примечание:

* - достоверность различий между показателями при сравнении с исходными менее 0,05

Исходный диапазон баллов по этой шкале в контрольной группе до начала лечения составил -20,90±8,94, и в группе с применением аутологичных клеток костного мозга - 21,60±8,05. После применения клеточных технологий во временном отношении через 3 и 12 месяцев диапазон бальной оценки составил в контрольной группе 21,00±9,66 и 20,70±9,98, в группе с применением аутологичных клеток костного мозга 19,00±7,48* и 18,60±8,08* соответственно. Таким образом, выявлена достоверно

значимая клиническая динамика в основной группе ($p < 0,05$), с уменьшением показателей бальной оценки клинической тяжести заболевания.

При анализе динамики иммунологических параметров у больных миастений после клеточной трансплантации в течение одного года изменения были выявлены как в гуморальном, так и в клеточном звене иммунитета.

Лабораторные данные в обеих группах распределились следующим образом (см. таблицу №2).

Таблица №2. Динамика иммунологических показателей до и после лечения в основной и контрольной группах. (M±m)

Показатели иммунного статуса	До применения клеточных технологий		Через 3 месяца		Через 12 месяцев	
	основная	контрольная	основная	контрольная	основная	контрольная
группы						
СД4+	34,05±8,44	33,21±2,45	35,79±9,53	34,01±1,28	36,30±9,01	32,40±2,46
СД25+	20,41±0,83	21,07±2,37	20,85±2,99	20,85±1,3	21,05±2,37	22,14±3,37
Атк ацетилхолинорецепторам	6,14±0,57	5,88±1,39	5,72±1,09	6,02±1,09	6,08±1,39	5,74±0,57

При изучении показатель СД4+ пациентов данной группы с применением трансплантации гемопоэтических клеток до начала лечения составил 34,05±8,44. После применения гемопоэтических клеток аутологичного костного мозга в течение 3 месяцев, и, далее в течение 12 месяцев сохранялись схожие показатели СД4+ с некоторой тенденцией к увеличению их числа - 35,79±9,53 и 36,30±9,01.

Исходные же показатели СД25+ составили 20,41±0,83, при дальнейшем анализе через 3 месяца уровень СД25+ составил 20,85±2,99, через 12 месяцев - 21,05±2,37.

Определение уровня антител к ацетилхолинорецепторам до начала терапии составил 6,14±0,57. Далее во временном отношении через 3 и 12 месяцев составил 5,72±1,09 и 6,08±1,39 соответственно. При этом достоверных различий показателей СД4+, СД25+, антител к ацетилхолинорецепторам не выявлено.

В контрольной группе лабораторные данные были следующими: исходные данные СД4+ зарегистрированы на уровне 33,21±2,45. На фоне проведенной традиционной патогенетической терапии через 3 месяца уровень СД4+ составил 34,01±1,28. Через 12 месяцев данный показатель составил 32,40±2,46, что свидетельствует о сохранении дисбаланса регуляторных Т-лимфоцитов после проведения патогенетической терапии.

Значение СД25+ до начала терапии составил 21,07±2,37. После патогенетической терапии через 3 месяца СД25+ определен на уровне 20,85±1,3, через 12 месяцев 22,14±3,37.

Уровень антител к ацетилхолинорецепторам составил на исходе 5,88±1,39. После терапии количество антител к ацетилхолинорецепторам через 3 и 12 месяцев составил 6,02±1,09 и 5,74±0,57 соот-

ветственно. Достоверных различий при сравнении лабораторных данных по СД 4+ и СД25+ и титра антител к ацетилхолинорецепторам также выявлено не было.

Таким образом, применение метода трансплантации костно-мозговой взвеси гемопоэтических клеток костного мозга в комплексном лечении МГ показал улучшение клинических данных по шкале количественной оценки тяжести заболевания. Согласно классификации Varohn R.J. и соавторами, предложенной в 1998 г., (по оценочной шкале тяжести клинических проявлений) в основной группе наблюдалось клиническое улучшение с переходом с 3А в 2В у 4 пациентов и 2А у 2 пациентов. В течение наблюдаемого периода ухудшений, кризовых состояний у пациентов обеих групп отмечено не было. Наряду с этим отмечалась хорошая переносимость процедуры. Результаты проведенных исследований, которые явились первым опытом применения клеточных технологий при аутоиммунных заболеваниях нервной системы, несмотря на малый объем клинических данных и времени наблюдения оказались в некоторой степени обнадеживающими. Полученные данные свидетельствовали о статистической достоверной положительной клинической динамике с уменьшением показателей бальной оценки тяжести заболевания, отсутствии обострений заболевания в течение наблюдаемого периода. Однако мы не получили достоверных лабораторных подтверждений в изменениях иммунного статуса на фоне применения гемопоэтических клеток аутологичного костного мозга, хотя наблюдались положительные тенденции, что указывает на необходимость дальнейшего изучения применения клеточной терапии при аутоиммунных заболеваниях в неврологии.

ЛИТЕРАТУРА

10. Шевченко Ю.Л., Бойцов С.А., Новик А.А., Лядов К.В. Концепция клеточной терапии аутоиммунных заболеваний // Российские медицинские вести.-2004.-Т.9,№2.-С6-11.
11. Шевченко Ю.Л., Новик А.А., Афанасьев Б.В. и др. Концепция клеточной терапии аутоиммунных заболеваний. // Цитология.-2004.-Т.46, 310.-С.949.
12. Шевченко Ю.Л., Бойцов С.А., Лядов К.В. и др. Концепция высокодозной терапии с трансплантацией стволовых клеток при аутоиммунных заболеваниях. // Неврологический журнал.-2004.-№3.-С.44-47.
13. Shevchenko Y.L., Novik A.A., Ionova T.I., et al. Three strategies of high dose chemotherapy+autologous stem cell transplantation in autoimmune diseases. // Bone Marrow Transplantation. – 2004.-Vol.33, Suppl. 1.- P.346.
14. Гехт Б.М., Санадзе А.Г. «Миастения-диагностика и лечение» Неврологический журнал 2003г прил.1, т.8.-С8-12.
15. Заратьянц О.В., Ветшев П.С., Ипполитов И.Х. Морфологическая и клинико-иммунологическая характеристика двух типов миастении // Арх.: Патологии. - 1991. - III. - С. 22-27.
16. Неретин В.Я., Агафонов Б.В., Сидоров О.П., Кильдюшевский А.В. «Причины и лечение миастении» 2009г.
17. Санадзе А.Г. Электрофизиологические особенности нарушений нервно-мышечной передачи у больных с различными клиническими формами патологии синаптического аппарата мышцы // Автореф. дис... д-ра мед.наук. - М., 2001. - 48 с.
18. Гнездицкая Э.В., Белецкая Л.В., Шагал Д.И. Антитела к антигенам эпителиальной ткани тимуса человека, общим с эпидермисом кожи при злокачественной миастении // Бюл. эксп. биол. - 1977. - № 1. - С.60-62.
19. Санадзе А.Г., Сиднеев Д.В., Давыдова Т.В., Фролова Ю.В. Иммунологический тест определения уровня антител к титину (ANTI-TITIN-ANTIBODY) у больных с миастенией и другими формами патологии нервно-мышечной передачи // Вторая Российская конференция «Нейроиммунопатология». - М., 2002. - С. 66.
20. Ланцова В.Б., Сепп Е.К., Цетлин В.И. Иммунобиохимические особенности IgG сыворотки крови при миастении // Вторая Российская конференция «Нейроиммунопатология». - М., 2002. - С.40.
21. Ланцова В.Б., Сепп Е.К. Иммунобиохимические особенности IgG антител при миастении // Журнал экспериментальной биологии и медицины. - 2002. - № 6, Т. 133. - С. 678-680.
22. Сиднев Д.В., Санадзе А.Г., Карганов М.Ю., Коваленко О.И. Информативность определения титра антител к ацетилхолиновому рецептору в диагностике различных форм патологии нервно-мышечной передачи // Вторая Российская конференция «Нейроиммунопатология». - М., 2002. - С. 70-71.
23. Сидорова О.П., Неретин В.Я., Котов С.В., Гехт Б.М., Агафонов Б.В., Лохмюллер Г., Абих А., Сепп Е.К., Щербакова Н.И., Калиненко С.Г. Антитела к рецепторам ацетилхолина у больных миастенией // Тезисы докладов VIII Всероссийского съезда неврологов. - Казань, 2001. - С. 343-344.
24. Tzartos S.J., Seybold M.E., Lindstrom J.M. Specificities of antibodies to 109. Venkatesh N., Im S.-H., Balass M., Fuchs S., Katchalski-Katzir E. Prevention of passively transferred experimental autoimmune myasthenia gravis by aphagelibrary-derived cyclic peptide // Immunology. - 2000. - V. 97, № 2. - P. 761-766.]
25. Коротким Р.Н., Мацкевич Г.Н., Панова Н.В., Карелин А.А., Вишневский А.А. Исследование ферментов обмена глутатиона в злокачественных новообразованиях легких и вилочковой железы // Российский онкологический журнал. - 1999. - № 2. - С. 44-48.
26. Ланцова В.Б., Крюкова Е.В., Азеева Е.А., Сепп Е.К., Цетлин В.И. Использование бактериально-экспрессированного экстрацеллюлярного домена мышечного холинорецептора для диагностики миастении // Труды конференции «От современной фундаментальной биологии к новым наукоемким технологиям». - Пущино, 2001. - С. 73-74.
27. Aarli J., Skeie G., Mygland A., Gilhus N. Muscle striation antibodies in myasthenia gravis. Diagnostic and functional significance // Ann. N.Y. Acad. Sci. - 1998. - V. 841. - P. 505-515.
28. Balestra B., Moretti M., Longhi R., Mantegazza R., Clementi F., Gotti C. Antibodies against neuronal nicotinic receptor subtypes in neurological disorders // J. Neuroimmunol. - 2000. - V. 102, № 1. - P. 89-97.
29. Neretin V.Y., Kotov S.V., Gehl B.M., Agafonov B.V., Lochmuller H., Abicht A., Sidorova O.P., Sherbakova N.I., Sepp E.K., Kalinenkova S.G. Antibodies to acetylcholine receptors in myasthenia adults // The impact of genomic studies on neuropsychopharmacology. Abstracts of 2nd ECNP Workshop. Nice, France. - 2001. - P. [13].
30. Щербакова Н.И. Сравнительный анализ эффективности различных видов патогенетической терапии у больных миастенией: Автореф. дис... канд. мед.наук. - М., 2001. - 24 с.
31. Сидорская Е.В., Генералов И.И., Окороков А.Н. Каталитическая активность препаратов IgG при заболеваниях щитовидной железы // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2000. - № 1. - С. 57-61.
32. Сепп Е.К., Ланцова В.Б., Ипполитов И.Х., Хлюстова О.В., Цетлин В.И. Использование метода иммуноферментного анализа для диагностики миастении и мониторинга за состоянием больных на различных видах лечения // IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». - М., 2002. - С. 404.
33. Ланцова В.Б. Исследование белковых соединений тимуса и IgG сыворотки крови при миастении: Автореф. дис... канд. мед.наук. - М., 2002. - 22 с.

Материал поступил в редакцию 12.01.2013 г.