

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ МИАСТЕНИИ ГРАВИС

А.Д. Харламова^{1,2}, К.А. Петров^{1,2}, И.В. Зуева^{1,2}, Е.Е. Никольский^{1,2,3}

¹ Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова, Казань, Россия

² Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

³ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Etiopathogenesis and principles of myasthenia gravis treatment

A.D. Kharlamova^{1,2}, K.A. Petrov^{1,2}, I.V. Zueva^{1,2}, E.E. Nikolsky^{1,2,3}

¹ A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan, Russia

² Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

³ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Обзор посвящен вопросам изучения причин синаптического дефекта, лежащего в основе тяжелого аутоиммунного заболевания нервно-мышечной системы — миастении гравис. Рассматриваются современные представления о молекулярной природе мышечной слабости, сопровождающей данное заболевание, обсуждаются пути создания новых алгоритмов её лечения.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, миастения гравис, синаптическая передача.

The review addresses issues of etiological studies of synaptic defects underlying severe immunological disease of neuromuscular system myasthenia gravis. Current concepts on molecular mechanisms of muscle weakness accompanying this disease are considered, development of new algorithms for myasthenia gravis treatment is discussed.

Keywords: autoimmune diseases, myasthenia gravis, synaptic transmission.

Введение

Среди заболеваний нервной и мышечной систем особое место занимает миастения гравис (МГ) — тяжелое аутоиммунное заболевание, приводящее к инвалидизации больных, а в случаях нарушения функции дыхательной мускулатуры и к летальным исходам. В основе патогенеза данной формы мышечной слабости лежит синаптический дефект, связанный со снижением количества никотиновых ацетилхолиновых рецепторов мышечного типа ($(\alpha 1)2\beta 1\delta\epsilon$ и $(\alpha 1)2\beta 1\delta\gamma$) в результате их «атаки» антителами, вырабатываемыми организмом больного [1].

Несмотря на длительное изучение МГ, детальные механизмы индукции выработки аутоантител до сих пор не известны [2]. Однако, накопленные данные о процессах, происходящих в нервно-мышечных синапсах больных МГ, позволили выработать схемы патогенетического и симптоматического лечения заболевания. Данные подходы в большинстве случаев не устраняют причин МГ, но позволяют достаточно эффективно бороться с её основным симптомом — мышечной слабостью.

В обзоре приводится современный взгляд на патогенез МГ, а также кратко описываются способы терапии, применяемые для лечения миастеников.

Молекулярные основы развития миастении гравис

Миастения гравис — не наследуемое аутоиммунное заболевание, ведущими симптомами которого являются мышечная слабость и быстрое развитие утомления в ходе повторного выполнения движений. В 85% случаев МГ начинается с появления слабости мышц глаз, проявляющейся птозом и (или) диплопией. В большинстве случаев в течение 2 лет болезнь прогрессирует до генерализованной формы с поражением мышц лица, шеи, конечностей. Вовлечение в процесс мускулатуры глотки, гортани, мягкого неба, круговой мышцы рта нарушает речь, усложняет процесс приема пищи [3]. Нарушение функции дыхательных мышц может быть фатальным [4].

МГ обычно проявляется у лиц молодого и среднего возраста, чаще у женщин. Детская миастения встречается довольно редко в Европе и Америке, однако в странах Азии она составляет около 50% от всех случаев болезни [5].

В настоящее время отмечен рост количества больных МГ, что связано как с улучшением качества диагностики, так и с увеличением продолжительности жизни населения. Количество новых случаев заболевания варьирует от 1,7 до 10,4 в год на млн жителей (в зависимости от места исследования), наиболее высокий показатель отмечен в Испании, где число вновь заболевших составляет 21 случай на 1 млн жителей в год [6].

Несмотря на длительное активное изучение МГ, причины заболевания до сих пор остаются не выяснены. В 30% случаев возможной причиной развития МГ считают гиперплазию тимуса [7], в остальных случаях, по-видимому, это либо факторы внешней среды (стрессирующее воздействие, инфекционное заболевание) либо генетическая предрасположенность [8].

На данный момент на основе анализа особенностей клинической картины МГ выделяют следующие её формы: окулярная или генерализованная (по области поражения); ранняя или поздняя (по времени появления и длительности развития); по связи с гиперплазией тимуса; по набору антител, обнаруживаемых в плазме крови больных.

Определение формы МГ у каждого конкретного больного дает возможность рационально спланировать стратегию лечения и прогнозировать динамику развития заболевания [5].

В большинстве случаев симптомы мышечной слабости и быстрого утомления при МГ обусловлены снижением количества активных ацетилхолиновых рецепторов (АХР) в нервно-мышечном соединении за счет выработки к ним аутоантител. Доказательство того, что именно АХР являются основной мишенью для антител при МГ, были получены в 1973 г. Джимом Патриком и Джоном Линдстромом (Jim Patrick, Jon Lindstrom) [9]. Авторы показали, что у кроликов,

иммунизированных очищенными АХР мышц, развиваются миастеноподобные симптомы. Позднее было установлено, что амплитуда миниатюрных потенциалов концевой пластинки (отражающая чувствительность постсинаптической мембраны к ацетилхолину, выделяемому в виде отдельных квантованных порций) в мышцах крыс с экспериментальной МГ была значительно снижена по сравнению со здоровыми животными. Этот факт свидетельствует в пользу представления о снижении количества функционально активных АХР концевой пластинки у миастеников, так как остальные характеристики синапса (входное сопротивление постсинаптической мембраны, свойства отдельных ионных каналов, количество выделяемого АХ) оставались неизменными [10, 11].

Антитела к АХР влияют на нервно-мышечную передачу как минимум тремя способами: ускоряют деградацию молекул АХР, «сшивая» их друг с другом (процесс антигенной модуляции); «экранируют» места связывания АХР с ацетилхолином; активируют белки системы комплемента.

Антигенная модуляция — это способность антител «сшивать» две молекулы антигена и таким образом, запускать клеточный сигнал, вызывающий ускорение эндоцитоза и деградацию «сшитых» молекул. IgG больных МГ вызывает антигенную модуляцию АХР мышц как *in vivo*, так и *in vitro*. Если ускорение деградации АХР не компенсируется усилением их синтеза, то возникает дефицит доступных для медиатора АХР [12]. Недавними исследованиями было показано, что в нервно-мышечных синапсах мышей с экспериментальной МГ наблюдается повышенная экспрессия α -субъединиц АХР, однако большая часть образующихся *de novo* рецепторов функционально не активна, а значит они не способны восполнить недостаток АХР. Возможными причинами появления таких «инертных» рецепторов считают морфологические изменения в эндоплазматическом ретикулуме, мешающие «правильному» фолдингу молекулы α -субъединицы рецептора, а также изменение сплайсинга данной субъединицы [13].

Функциональный блок АХР за счет «экранирования» антителами сайта связывания с АХ, считается основным механизмом развития мышечной слабости на ранних этапах МГ, когда морфологические изменения в нервно-мышечных синапсах еще не выражены [14].

Патогенез заболевания не ограничивается только антигенной модуляцией и снижением количества активных АХР за счет «экранирования» сайтов связывания ацетилхолина. Прикрепление аутоантител к АХР запускает широкий спектр иммунологических реакций, приводящих к деградации АХР. Так, одним из главных запускаемых процессов является активация белков системы комплемента — каскадной системы протеолитических ферментов, предназначенной для гуморальной защиты организма от действия чужеродных агентов. В 1959–60 гг. Д. Симпсон и В. Настак (J. Simpson, W. Nastuk) независимо друг от друга отметили, что уровень сывороточного комплемента больных МГ коррелирует с выраженностью симптомов заболевания, а в мышцах при высоком его титре иногда наблюдается воспалительная инфильтрация [15, 16]. По-видимому, классический каскад комплемента и является основным механизмом потери АХР в нервно-мышечном соединении при экспериментальной и клинической МГ, а недостаток выработки регуляторных белков комплемента —

генетически-обусловленной предрасположенностью развития МГ [17–20].

Как выше упоминалось, аутоантитела при МГ вырабатываются преимущественно к двум подтипам мышечных холинорецепторов — $(\alpha 1)2\beta 1\delta\gamma$ и $(\alpha 1)2\beta 1\delta\epsilon$, отличающихся присутствием «эпсилон» или «гамма» субъединиц и представленных в фетальных и зрелых синапсах, соответственно. По некоторым данным фетальные АХР более чувствительны к действию антител [21]. По-видимому, именно этим и объясняется высокая чувствительность к антителам наружных мышц глаза, поскольку эти мышцы даже в зрелом состоянии продолжают экспрессировать фетальные АХР [22].

На сегодняшний день описано большое количество антител к АХР, различающихся по сайту связывания с рецептором [20, 23]. Установлено, что эпитопы АХР для данных аутоантител расположены на всех четырех субъединицах АХР, однако, две трети антител прикрепляются к определенному участку на поверхности α -субъединицы. Этот участок был назван «основным иммуногенным участком» [24]. Проведение картирования аминокислотной последовательности α -субъединицы позволило определить положение основного иммуногенного участка — он располагается между 46–127 аминокислотными остатками α -субъединицы [25–28]. Наряду с очищенными АХР из электрического органа *Torpedo californica*, и АХР из мышц млекопитающих, искусственно полученные последовательности основного иммуногенного участка эффективно используются для получения моделей МГ на животных [29–32].

Вместе с тем, более чем у 20% больных МГ антитела к АХР в сыворотке крови не определяются, таких больных называют серонегативными. Обычно у этих больных более чем в 50% случаев обнаруживаются антитела к мышцеспецифичной тирозинкиназе (МСК). При этом у пациентов часто наблюдается генерализованная форма МГ с одновременным поражением мышц лица, шеи, плеч и дыхательных мышц [33].

МСК является важнейшим элементом в системе кластеризации и плотной упаковки АХР в нервно-мышечных синапсах. Сигнал, опосредованный агрин/МСК взаимодействием, запускает и повышает рапсин-зависимую кластеризацию АХР и других постсинаптических белков в области синапса [34]. Результатом кластеризации является образование на вершинах складок постсинаптической мембраны концевой пластинки структурированной гексагональной решетки из АХР с высокой плотностью расположения рецепторов (до 10 тыс. молекул на 1 μm^2) [35].

В 2008 году было показано, что введение мышам антител больных с МСК-МГ приводит к уменьшению количества постсинаптических АХР (на 20%), снижению их плотности и нарушению кластеризации, а также к деградации нервной терминали [36]. Антитела к МСК являются преимущественно изотипом IgG4 и функционально отличаются от других подклассов иммуноглобулинов своей противовоспалительной активностью [20]. Кроме того, IgG4 не активируют классический путь активации белков системы комплемента и не обладают антиген-опосредованной цитотоксичностью. Более того, оказалось, что IgG4 подвергаются посттрансляционной модификации, названной «обменом Fab участка», предотвращающей попарное «сшивание» антигенов. Эти данные

дают веские основания полагать, что МСК-МГ существенно отличается по этиологии и патологическим механизмам от АХР-МГ [37].

В плазме больных МГ, кроме вышеуказанных антител к АХР и МСК, обнаруживаются также и другие аутоантитела. Их наличие усугубляет состояние больных МГ. Так, установлено, что появление антител к потенциалзависимым кальциевым каналам усиливает тяжесть течения МГ за счет развития миокардитов и/или миозитов [38]. В сыворотках крови 80-90% больных миастений с тимомой обнаруживаются антитела к мышечному белку титину и риадиноновым рецепторам, обладающие способностью активировать белки системы комплемента [39, 40]. У серонегативных больных (отсутствие антитела к АХР), часто присутствуют антитела к ацетилхолинэстеразе [40]. Считается, что наличие антител к белкам, отличным от АХР и МСК, в большинстве случаев связано с гиперплазией тимуса или тимомой [41, 42].

Терапия миастении гравис

Первые успехи в рациональном лечении МГ были достигнуты в 1934 г., когда врач одного из лондонских госпиталей, Мэри Уолкер (Mary Walker), заметила, что признаки МГ сходны с признаками курарного отравления, которое лечили физостигмином, ингибитором холинэстераз (ХЭ). Она показала, что физостигмин способен полностью устранять симптомы мышечной слабости у больных МГ [43].

В настоящее время, ингибиторы ацетил- и бутирилхолинэстеразы — ферментов, гидролизующих ацетилхолин в нервно-мышечных синапсах, являются основным компонентом схем лекарственной терапии МГ. Их эффективность основывается на том, что частичное ингибирование активности ХЭ приводит к увеличению времени жизни ацетилхолина в синаптической щели. Данный эффект ингибиторов позволяет за счет повторной активации АХР молекулами ацетилхолина скомпенсировать снижение их плотности, вызванное аутоантителами [44, 45].

Кроме ингибиторов ХЭ, современные методы лечения МГ включают применение иммуносупрессоров, иммуномодулирующую терапию широкого спектра (замена плазмы и внутривенное введение иммуноглобулинов), а также тимэктомию [37]. Выбор способа терапии МГ зависит преимущественно от области поражения (окулярная или генерализованная МГ) и стадии заболевания. Так, в случаях непрогрессирующей окулярной формы слабой или средней выраженности применение ингибиторов ХЭ (чаще всего пиридостигмина бромид) обычно достаточно для получения необходимого терапевтического эффекта. Больным с бульбарными формами МГ ингибиторы ХЭ назначают для облегчения приема пищи [5]. Для лечения подбираются такие дозы, позволяющие максимально купировать признаки мышечной слабости, и при этом приводящие к минимальным побочным мускариновым эффектам (слюноотделение, брадикардия, потливость, диарея). Отмечено, что назначение ингибиторов ХЭ больным, положительным на МСК антитела, часто не вызывает улучшения клинических проявлений, а в некоторых случаях может вызывать ухудшение состояния и фасцикуляцию мышц [46].

При переходе болезни в генерализованную форму, помимо ингибиторов ХЭ, назначается иммуно-

подавляющая терапия препаратами стероидной и нестероидной природы. Считается, что в некоторых случаях прием преднизона (кортикостероид) в низких дозах при окулярной форме МГ может снизить вероятность распространения болезни на другие мышцы. Обычно преднизон назначают в случаях, когда симптомы МГ не купируются только ингибиторами холинэстераз [47]. Эффект кортикостероидов развивается медленно и поэтому для получения заметного улучшения состояния больного требуется длительное время приема. Однако такое лечение, несмотря на высокую эффективность, может вызывать серьезные побочные эффекты и повышает риск развития инфекции и появления злокачественных новообразований [48].

Действие нестероидных иммуносупрессоров типа азатиоприна также обычно развивается достаточно медленно (в течение года). Максимальный эффект азатиоприна обычно достигается при его сочетанном применении с преднизоном. Высокие дозы азатиоприна, особенно при длительном применении, могут приводить к токсическому гепатиту и развитию лейкопении [5].

Плазмаферез и введение иммуноглобулина обычно применяются при миастенических кризах — острой мышечной слабости, распространяющейся на дыхательную мускулатуру [46].

Больным МГ, у которых обнаружена гиперплазия тимуса или тимомы, назначают тимэктомию. После этого, как правило, происходит существенное улучшение состояния больного [49].

В настоящее время усилия усилены несколькими исследовательскими группами посвящены поискам новых подходов к терапии МГ. Эти подходы в первую очередь направлены на снижение побочных эффектов, сопровождающих ингибирование ХЭ и иммуносупрессию. Необходимо отметить, что на момент написания обзора все эти разработки показали эффективность на моделях МГ и находятся на разных этапах доклинических исследований.

Несомненные перспективы по увеличению эффективности терапии МГ ингибиторами ХЭ связаны с созданием препаратов, более эффективных в скелетной мускулатуре по сравнению с другими органами. МГ является «органоспецифичным» заболеванием, поскольку аутоантитела вырабатываются к рецепторам, расположенным исключительно в синапсах поперечнополосатых мышц. Поэтому только ингибирование ХЭ в синапсах этих мышц дает положительный терапевтический эффект, компенсируя недостаток АХР. Ингибирование ХЭ других органов приводит к развитию побочных эффектов, связанных с гиперактивацией холинорецепторов. Ингибиторы ХЭ, более эффективные в отношении фермента скелетных мышц по сравнению с миокардом и гладкой мускулатурой, в настоящее время описаны [50–54]. Однако необходимо отметить, что механизм такой селективности не до конца понятен и требует дальнейшего изучения.

Альтернативным применением ингибиторов холинэстераз подходом является использование антисмыслового олигонуклеотида, блокирующего транскрипцию одного из вариантов альтернативного сплайсинга ацетилхолинэстеразы, продукция которого увеличивается при МГ — «read through» транскрипта 4-го экзона гена ацетилхолинэстеразы. Препарат на основе данного олигонуклеотида (Monarsen) показал эффективность в отношении

симптомов мышечной слабости у животных с экспериментальной МГ [55, 56].

К перспективным разработкам можно отнести также создание вакцин против МГ. Данный подход к терапии МГ основывается на интраназальном либо подкожном введении животным с экспериментальной МГ фрагментов АХР. Данная процедура сама по себе не способна индуцировать МГ, однако приводит к развитию у животных иммунологической устойчивости к антителам, образующимся при МГ. Для вакцинации используются денатурированные АХР, либо смесь пептидов, представляющих собой фрагменты субъединиц АХР [57–59].

Заключение

Необходимо констатировать, что, к сожалению, причины выработки аутоантител, приводящей к снижению плотности функциональных АХР и, как следствие, к развитию мышечной слабости при МГ в настоящее время остаются неизвестными. Однако интенсивные исследования морфологических и функциональных изменений нервно-мышечных синапсов, запускаемые аутоантителами, позволили понять причины возникновения мышечной слабости и,

что более важно, разработать схемы лечения, направленные на компенсацию синаптической дисфункции. Применяемые подходы достаточно эффективны. До начала повсеместного применения симптоматической терапии на основе ингибиторов ХЭ и кортикостероидов МГ в 70% случаев завершалась летальным исходом. В настоящее время смертность собственно от МГ среди больных составляет менее 5% [60]. Однако, больные вынуждены применять ингибиторы ХЭ и иммуносупрессоры в течение всей своей жизни. Поэтому, учитывая обилие побочных эффектов, сопровождающее прием данных препаратов, параллельно с поиском способов этиологической терапии, несомненно, необходимо совершенствование и способов симптоматического лечения МГ.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №13-04-40289-Н и субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Fambrough D.M., Drachman D.B., Satyamurti S. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. *Science* 1973; 182: 293-5.
2. Berrih-Aknin S., Le Panse R. Myasthenia gravis: a comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *J. Autoimmun.* 2014; 52: 90-100.
3. Vincent A. Autoimmune disorders of the neuromuscular junction. *Neurol. India.* 2008; 56: 305-13.
4. Wendell L.C., Levine J.M. Myasthenic crisis. *Neurohospitalist* 2011; 1(1): 16-22.
5. Meriggioli M.N., Sanders D.B. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 475-90.
6. Casetta I., Groppo E., De Gennaro R. et al. Myasthenia gravis: a changing pattern of incidence. *J. Neurol.* 2010; 257: 2015-19.
7. Berrih S., Morel E., Gaud C. et al. Anti-AChR antibodies, thymic histology, and T cell subsets in myasthenia gravis. *Neurology* 1984; 34: 66-71.
8. Giraud M., Beaurain G., Yamamoto A.M. et al. Linkage of HLA to myasthenia gravis and genetic heterogeneity depending on anti-titin antibodies. *Neurology* 2001; 57: 1555-60.
9. Patrick J., Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 1973; 180: 871-2.
10. Alema S., Cull-Candy S.G., Miledi R. et al. Properties of end-plate channels in rats immunized against acetylcholine receptors. *J. Physiol.* 1981; 311: 251-66.
11. Plomp J.J., Morsch M., Phillips W.D. et al. Electrophysiological analysis of neuromuscular synaptic function in myasthenia gravis patients and animal models. *Exp. Neurol.* 2015; 270: 41-54.
12. Drachman D.B., Angus C.W., Adams R.N. Myasthenic antibodies cross-link acetylcholine receptors to accelerate degradation. *N. Engl. J. Med.* 1978; 298: 1116-22.
13. Sheng J.R., Li L.C., Prabhakar B.S. et al. Acetylcholine receptor- α subunit expression in myasthenia gravis: a role for the autoantigen in pathogenesis? *Muscle & Nerve* 2009; 40: 279-86.
14. Conti-Fine B.M., Milani M., Kaminski H.J. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 2843-54.
15. Nastuk W.L., Strauss A.J., Osserman K.E. Search for a neuromuscular blocking agent in the blood of patients with myasthenia gravis. *Am. J. Med.* 1959; 26: 394-409.
16. Simpson J.A. Myasthenia gravis: a new hypothesis. *Scot. Med. J.* 1960; 5: 419.
17. Kusner L.L., Kaminski H.J., Soltys J. Effect of complement and its regulation on myasthenia gravis pathogenesis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2008; 4: 43-52.
18. Chamberlain-Banoub J., Neal J.W., Mizuno M. et al. Complement membrane attack is required for endplate damage and clinical disease in passive experimental myasthenia gravis in lewis rats. *Clin. Exp. Immunol.* 2006; 146: 278-86.

19. Mu L., Sun B., Kong Q. et al. Disequilibrium of T helper type 1, 2 and 17 cells and regulatory T cells during the development of experimental autoimmune myasthenia gravis. *Immunology.* 2009; 128(Suppl 1): e826-36.
20. Gomez A.M., Van Den Broeck J., Vrolix K. et al. Antibody effector mechanisms in myasthenia gravis-pathogenesis at the neuromuscular junction. *Autoimmunity* 2010; 43(5-6): 353-70.
21. Soltys J., Gong B., Kaminski H.J., Zhou Y. et al. Extraocular muscle susceptibility to myasthenia gravis: unique immunological environment? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008; 1132: 220-4.
22. Horton R.M., Manfredi A.A., Conti-Tronconi B.M. The 'embryonic' gamma subunit of the nicotinic acetylcholine receptor is expressed in adult extraocular muscle. *Neurology* 1993; 43: 983-6.
23. Kang S.Y., Oh J.H., Song S.K. et al. Both binding and blocking antibodies correlate with disease severity in myasthenia gravis. *Neurol. Sci.* 2015; 36(7): 1167-71.
24. Tzartos S., Hochschwender S., Vasquez P. et al. Passive transfer of experimental autoimmune myasthenia gravis by monoclonal antibodies to the main immunogenic region of the acetylcholine receptor. *J. Neuroimmunol.* 1987; 15: 185-94.
25. Tzartos S.J., Kokla A., Walgrave S.L. et al. Localization of the main immunogenic region of human muscle acetylcholine receptor to residues 67-76 of the alpha subunit. *PNAS USA* 1988; 85: 2899-903.
26. Lindstrom J., Luo J., Kuryatov A. Myasthenia gravis and the tops and bottoms of achr: antigenic structure of the mir and specific immunosuppression of eamg using achr cytoplasmic domains. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008; 1132: 29-41.
27. Papadouli I., Sakarellos C., Tzartos S.J. High-resolution epitope mapping and fine antigenic characterization of the main immunogenic region of the acetylcholine receptor. Improving the binding activity of synthetic analogues of the region. *Eur. J. Biochem.* 1993; 211: 227-34.
28. Luo J., Lindstrom J. Myasthenogenicity of the main immunogenic region and endogenous muscle nicotinic acetylcholine receptors. *Autoimmunity* 2012; 45(3): 245-52.
29. Baggi F., Annoni A., Ubiali F. et al. Immunization with rat-, but not torpedo-derived 97-116 peptide of the AChR alpha-subunit induces experimental myasthenia gravis in lewis rat. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003; 998: 391-4.
30. Souroujon M.C., Brenner T., Fuchs S. Development of novel therapies for mg: studies in animal models. *Autoimmunity* 2010; 43: 446-60.
31. Petrov K.A., Girard E., Nikitashina A.D. et al. Schwann cells sense and control acetylcholine spillover at the neuromuscular junction by $\alpha 7$ nicotinic receptors and butyrylcholinesterase. *J. Neurosci.* 2014; 34(36): 11870-83.
32. Semenov V.E., Giniyatullin R.Kh., Lushchekina S.V. Macrocyclic derivatives of 6-methyluracil as ligands of the peripheral anionic site of acetylcholinesterase. *Med. Chem. Comm.* 2014; 5(11): 1729-35.

33. Farrugia M.E., Robson M.D., Clover L. et al. Mri and clinical studies of facial and bulbar muscle involvement in musk antibody-associated myasthenia gravis. *Brain* 2006; 129: 1481-92.
34. Madhavan R., Gong Z.L., Ma J.J. et al. The function of cortactin in the clustering of acetylcholine receptors at the vertebrate neuromuscular junction. *PLoS One* 2009; 4(12): e8478.
35. Geng L., Zhang H.L., Peng H.B. The formation of acetylcholine receptor clusters visualized with quantum dots. *BMC Neurosci.* 2009; 10: 80.
36. Cole R.N., Reddel S.W., Gervasio O.L. et al. Anti-musk patient antibodies disrupt the mouse neuromuscular junction. *Ann. Neurol.* 2008; 63: 782-9.
37. De Baets M.H. Insights in the autoimmunity of myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010; 43: 341-3.
38. Suzuki S., Utsugisawa K., Nagane Y., et al. Classification of myasthenia gravis based on autoantibody status. *Arch. Neurol.* 2007; 64: 1121-4.
39. Romi F., Aarli J.A., Gilhus N.E. Myasthenia gravis patients with ryanodine receptor antibodies have distinctive clinical features. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14: 617-20.
40. Wang W.W., Hao H.J., Gao F. Detection of multiple antibodies in myasthenia gravis and its clinical significance. *Chin. Med. J. (Engl).* 2010; 123: 2555-8.
41. Vrolix K., Niks E.H., Le Panse R. et al. Reduced thymic expression of ErbB receptors without auto-antibodies against synaptic ErbB in myasthenia gravis. *J. Neuroimmunol.* 2011; 232: 158-65.
42. Nacu A., Andersen J.B., Lisnic V. et al. Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis: a review. *Autoimmunity* 2015; 27: 1-7.
43. Walker M. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. *Lancet* 1934; 1: 1200-01.
44. Mehndiratta M.M., Pandey S., Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. *Cochrane database Syst. Rev.* 2014; 10.
45. Петров К.А., Харламова А.Д., Никольский Е.Е. Холинэстеразы: взгляд нейробиолога. *Гены и Клетки* 2014; 9(3): 160-7.
46. Skeie G.O., Apostolski S., Evoli A. et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17: 893-902.
47. Hyun S.R., Sang Y.L., Jin S. et al. Comparison of clinical manifestations between patients with ocular myasthenia gravis and generalized myasthenia gravis. *Korean J. Ophthalmol.* 2011; 25(1): 1-7.
48. Meriggioli M.N., Sheng J., Li L. et al. Strategies for treating autoimmunity novel insights from experimental myasthenia gravis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008; 1132: 276-82.
49. Gilboa-Geffen A., Lacoste P.P., Soreq L. et al. The thymic theme of acetylcholinesterase splice variants in myasthenia gravis. *Blood* 2007; 109: 4383-91.
50. Abramochkin D.V., Petrov K.A., Zobov V.V. et al. Mechanisms of cardiac muscle insensitivity to a novel acetylcholinesterase inhibitor C-547. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2009; 53(2): 162-6.
51. Petrov K.A., Kovyazina I.V., Zobov V.V. et al. Different sensitivity of miniature endplate currents of the rat extensor digitorum longus, soleus and diaphragm muscles to a novel acetylcholinesterase inhibitor C-547. *Physiol. Res.* 2006; 55(5): 585-9.
52. Petrov K.A., Kovyazina I.V., Zobov V.V. et al. Different sensitivity of miniature endplate currents in rat external and internal intercostal muscles to the acetylcholinesterase inhibitor C-547 as compared with diaphragm and extensor digitorum longus. *Physiol. Res.* 2009; 58(1): 149-53.
53. Petrov K.A., Yagodina L.O., Valeeva G.R. et al. Different sensitivities of rat skeletal muscles and brain to novel anti-cholinesterase agents, alkylammonium derivatives of 6-methyluracil (ADEMS). *Br. J. Pharmacol.* 2011; 163(4): 732-44.
54. Nikitashina A.D., Petrov K.A., Zobov V.V. et al. Specific inhibitory effects of the alkylammonium derivative 6-methyluracil on acetylcholinesterase of smooth and striated muscles in rats. *Dokl. Biol. Sci.* 2013; 449: 82-4.
55. Argov Z., McKee D., Agus S. et al. Treatment of human myasthenia gravis with oral antisense suppression of acetylcholinesterase. *Neurology* 2007; 69(7): 699-700.
56. Sussman J.D., Argov Z., McKee D. et al. Antisense treatment for myasthenia gravis: experience with monarsen. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008; 1132: 283-90.
57. Bartfeld D., Fuchs S. Specific immunosuppression of experimental autoimmune myasthenia gravis by denatured acetylcholine receptor. *PNAS USA* 1978; 75(8): 4006-10.
58. Ma C.G., Zhang G.X., Xiao B.G. et al. Suppression of experimental autoimmune myasthenia gravis by nasal administration of acetylcholine receptor J. *Neuroimmunol.* 1995; 58(1): 51-60.
59. Im S.H., Barchan D., Fuchs S. et al. Mechanism of nasal tolerance induced by a recombinant fragment of acetylcholine receptor for treatment of experimental myasthenia gravis. *J. Neuroimmunol.* 2000; 111: 161-8.
60. Kumar V., Kaminski H.J. Treatment of myasthenia gravis. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2011; 11(1): 89-96.

Поступила: 19.10.2015