



УДК 616.831.8-009.17:616.438:53.083.3

Товажнянская Е.Л.<sup>1</sup>, Климова Е.М.<sup>2</sup>, Самойлова А.П.<sup>2</sup>, Дроздова Л.А.<sup>2</sup>, Краснояружский А.Г.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина  
<sup>2</sup> Институт общей и неотложной хирургии имени В.Т. Зайцева, Харьков, Украина

Tovazhnyanska O.<sup>1</sup>, Klimova O.<sup>2</sup>, SamoiloVA H.<sup>2</sup>, Drozdova L.<sup>2</sup>, Krasnoyaruszhskij A.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine  
<sup>2</sup> V. Zaytsev Institute of General and Emergency Surgery, Kharkov, Ukraine

## Клинико-иммунологические особенности у пациентов с миастенией в зависимости от структуры тимуса

Clinical and immunological features in patients with myasthenia gravis, depending on the structure of the thymus

### Резюме

В статье обобщены результаты обследования 80 пациентов с миастенией, которая развивалась без патологии вилочковой железы (17 пациентов), на фоне гиперплазии тимуса (44 пациента) или на фоне тимомы (19 пациентов). Изучались показатели барьерной функции фагоцитирующих клеток, экспрессии кластеров дифференцировки HLA-DR+, CD4+, CD8+, CD31+ и CD45+ на субпопуляциях Т- и В-лимфоцитов.

Обобщение полученных данных позволило выявить клинико-иммунологические особенности течения миастении в зависимости от структурных изменений тимуса. Миастения, которая развивалась без структурных изменений в тимусе, чаще протекала в виде генерализованной формы, с преимущественным поражением скелетной мускулатуры и средней степенью тяжести заболевания (2-й класс по классификации MGFA), сопровождалась снижением показателей фагоцитарного индекса (ФИ), фагоцитарного числа (ФЧ), высокой плотностью экспрессирующих рецепторов антигенов II класса HLA-DR+, угнетением экспрессии рецепторов CD4+, CD8+, CD45+ в сочетании с недостоверной тенденцией к повышению экспрессии CD31+.

Миастения на фоне гиперплазии тимуса дебютировала преимущественным поражением бульбарной или окулярной групп мышц с последующей генерализацией процесса в течение 6–10 мес. Тяжесть заболевания в среднем соответствовала 2-му классу согласно классификации MGFA. Иммунологические изменения проявлялись повышением ФЧ и индекса завершенности фагоцитоза, снижением плотности рецепторов антигенов II класса HLA-DR+, уровней CD8+ и CD45+ в сочетании с увеличением экспрессии CD4+ и CD31+.

У пациентов с миастенией на фоне тимомы чаще развивалась генерализованная форма заболевания с более поздним дебютом (у женщин в возрасте 43,7±11,02 года, у мужчин – 53±11,7 года) и тяжелым течением (3-й класс согласно классификации MGFA), в сравнении с пациентами других групп. Иммунологический портрет характеризовался снижением ФИ с пациентами других групп, повышением плотности экспрессирующих рецепторов антигенов II класса HLA-DR+, снижением экспрессии CD4+ и CD8+ и увеличением экспрессии CD31+.

Прослеженные клинико-иммунологические закономерности свидетельствуют, что иммунологические изменения могут не только предопределять развитие различных форм и тяжесть течения миастении, но также влиять на нарушение нейротрансмиттерных реакций, вызывая различные морфофункциональные изменения тимуса. Повышение уровня экспрессии CD31+ у пациентов с гиперплазией тимуса и тимомами может быть использовано для косвенной оценки состояния вилочковой железы и прогноза развития новообразований тимуса у пациентов с миастенией.

**Ключевые слова:** миастения, гиперплазия тимуса, тимома, барьерная функция фагоцитов, экспрессия кластеров дифференцировки CD+, антигены II класса HLA-DR.

### Abstract

The article describes the results of examination of 80 patients with myasthenia gravis, which developed without pathology of the thymus gland (17 patients), on a background of thymic hyperplasia (44 patients) or with thymoma (19 patients). Indicators of the barrier function of phagocytic cells, the expression of cluster of HLA-DR, CD4+, CD8+, CD31+ and CD45+ differentiation on subpopulations of T- and B-lymphocytes were studied.

A summary of obtained data revealed the clinical and immunological features of myasthenia gravis course depending on structural changes of the thymus. Myasthenia gravis, which developed without structural changes in the thymus, often occurs in the generalized form, with primary defeat of skeletal muscle and moderate disease severity (2nd class according to the MGFA classification), accompanied by a decline in phagocytic index (PI), phagocytic number (PN), high density expression of HLA-DR+ class II, inhibition of CD4+, CD8+, CD45+ receptors expression in combination with a non-significant trend to increased expression of CD31+.

Myasthenia with thymic hyperplasia debuted with primary defeat of bulbar or ocular muscle groups with the subsequent generalization of the process during 6–10 months. The severity of the disease, on average corresponded to 2nd class according to the MGFA classification. Immunological changes exhibited in increasing of PN and the index of completeness of phagocytosis, reduction of HLA-DR+ class II, CD8+ and CD45+ levels in combination with increasing of CD4+ and CD31+ expression.

In patients with myasthenia gravis and thymoma a generalized form of the disease often developed with the later debut (in women in age of  $43.7 \pm 11.02$  years, in men –  $53 \pm 11.7$  years) and characterized by more severe course (3rd class according to the MGFA classification), compared with those of other groups. Immunological portrait characterized by a decrease in the PI and the PN, the increasing of HLA-DR+ class II expression, reduced expression of CD4+ and CD8+ and increase of CD31+ expression. Tracked clinical and immunological patterns suggest that immunological changes can not only predetermine the development of various forms and severity of myasthenia gravis, but also affect the violation of neurotransmitter reactions, causing a variety of morphological changes in the thymus. Increasing of CD31+ expression in patients with thymic hyperplasia and thymoma can be used for indirect assessment of the thymus gland state and the forecast of the thymus tumors development in patients with myasthenia gravis.

**Keywords:** myasthenia gravis, thymic hyperplasia, thymoma, barrier function of phagocytes, expression of cluster of CD+, HLA-DR+ class II differentiation.

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Одной из сложных проблем в неврологии являются нервно-мышечные заболевания. Особое место среди них занимает миастения – тяжелая патология, при которой нарушения нормальной передачи нейромышечного импульса, вызванные аутоиммунными расстройствами,



приводят к слабости поперечно-полосатых мышц и развитию аномальной утомляемости [1, 3, 4]. Прогрессирование болезни и вовлечение в патологический процесс большого объема скелетной мускулатуры приводит к ограничению трудовой деятельности и ранней инвалидности, а с вовлечением в процесс глотательной и дыхательной мускулатуры заболевание приобретает жизнеугрожающий характер.

Развитие миастении традиционно связывают с патологией вилочковой железы. Впервые связь миастении с тимомой и гиперплазией вилочковой железы была установлена С. Weigert (1901) и E.F. Buzzard (1905). Первую тимэктомию провел E. Sauerbruch (1911), а позже A. Blalock (1936, 1944) доказал ее терапевтическую эффективность при миастении. В настоящее время тимэктомия является одним из распространенных методов лечения миастении [2, 3]. Однако в ряде случаев она приводит лишь к кратковременной ремиссии, после чего миастенические расстройства возобновляются, что требует использования других методов лечения.

В последние годы проведена серия исследований, в результате которых была установлена зависимость возникновения различных форм миастении и темпов ее прогрессирования от структурных нарушений тимуса (гиперплазия или тимома) [4–6].

Так, в работе Л.Н. Кузьминой (2010) показано, что развитие миастении без тимомы характеризуется медленно прогрессирующим течением и умеренной выраженностью двигательных расстройств. В то же время тимомогенная миастения имеет острое начало, прогрессивное течение и сопровождается значительной выраженностью двигательных и нейросоматических расстройств [5].

В других работах было отмечено, что у пациентов с миастенией, сочетающейся с тимомой, и пациентов с поздним началом болезни без тимомы чаще выявляется поражение бульбарной и жевательной мускулатуры, мышц шеи и дельтовидной мышцы, что способствует более частому развитию дыхательных нарушений [5, 6].

Однако имеющиеся данные немногочисленны, поэтому дальнейшее изучение связи патологии вилочковой железы и особенностей течения миастении остается актуальной проблемой.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение особенностей клинического течения и иммунологических нарушений у пациентов с миастенией в зависимости от структурных изменений тимуса.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были обобщены и проанализированы результаты обследований 80 пациентов с миастенией (57 женщин и 23 мужчины в возрасте от 18 до 69 лет), находившихся на лечении в торакальном отделении ДУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМНУ» с 1999 по 2012 гг. В зависимости от структурных изменений тимуса все пациенты были разделены на 3 группы. В 1-ю группу (М) вошли 17 пациентов с миастенией (10 женщин и 7 мужчин), у которых компьютерная томография (КТ) вилочковой железы не выявила изменений структуры тимуса. Вторую группу (МГ) составили 44 пациента (30 женщин и 14 мужчин), у которых миастения сопровождалась гиперплазией вилочковой

железы по данным КТ. В 3-ю группу (МТ) вошли 19 пациентов (11 женщин и 8 мужчин) с миастенией на фоне тимомы по данным КТ-исследования. Степень тяжести заболевания оценивалась в соответствии с клинической классификацией Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA 2001) [2]. Контрольную группу составили 30 человек (19 женщин и 11 мужчин) без патологии вилочковой железы и нервной системы.

Для определения барьерной функции фагоцитирующих клеток методом световой микроскопии проводили оценку активности фагоцитоза нейтрофильных гранулоцитов с последующим определением фагоцитарного индекса (ФИ), фагоцитарного числа (ФЧ) и индекса завершенности фагоцитоза (ИЗФ). В качестве микробного агента использовали взвесь культуры *Saccharomyces cerevisiae*. Окраску препаратов проводили методом Романовского – Гимзе. Нейтрофильные лейкоциты выделялись из лейкоцитарной суспензии периферической крови.

Экспрессию кластеров дифференцировки HLA-DR, CD4+, CD8+, CD31+ и CD45+ на субпопуляциях Т- и В-лимфоцитов оценивали непрямой иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител, меченных FITC-красителем [3–4].

Статистическая обработка полученных результатов была проведена с помощью компьютерной программы Statistica 6.0. Рассчитывались средние значения показателей и ошибки средних. В качестве критерия значимости различия выборок использовались параметрические и непараметрические критерии Стьюдента и Вилкоксона. Различия принимались достоверными при  $p < 0,05$ .

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных клинико-неврологического обследования выявил, что в группе пациентов с миастенией без структурных изменений в тимусе по данным КТ-исследования (группа М) превалировала (в 97% случаев) генерализованная форма заболевания средней степени тяжести. При этом у 10 пациентов (58,8%) заболевание развивалось с преимущественным поражением скелетной мускулатуры, у 7 (41,2%) – с преобладанием поражения орофарингеальных и дыхательных мышц. В данной группе дебют заболевания у женщин наблюдался в среднем в возрасте  $22,4 \pm 2,9$  года, а у мужчин –  $29 \pm 8,67$  года. Согласно клинической классификации MGFA, тяжесть состояния пациентов на момент госпитализации соответствовала у 10 пациентов (58,8%) 2А классу, у 5 пациентов (29,4%) – 2В классу и у 2 (11,8%) – 3В классу.

У пациентов с миастенией и гиперплазией тимуса (группа МГ) были выявлены гендерные особенности развития заболевания (соотношение между женщинами и мужчинами составило 2:1). В данной группе миастения манифестировала в возрасте  $30,9 \pm 12,07$  года. В начале заболевания у 37 пациентов (84,1%) превалировало поражение бульбарной или окулярной групп мышц (30% и 70% соответственно от данного количества), однако в дальнейшем наблюдалось быстрое прогрессирование миастенической симптоматики и тяжести состояния (в течение 6–10 мес.) даже на фоне приема антихолинэстеразных препаратов (калимин, прозерин). У 7 пациентов данной группы (15,9%) дебют заболевания характеризовался генерализованной симптоматикой с поражением мышц конечностей и дыхательных мышц. Согласно клинической классификации MGFA,



тяжесть состояния пациентов на момент госпитализации соответствовала 2А классу у 6 пациентов (13,6%), 2В классу у 34 (77,3%), 3А классу у 4 (9,1%).

В группе МТ чаще развивалась генерализованная форма миастении, которая имела более позднее начало (дебют заболевания у женщин в возрасте  $43,7 \pm 11,02$  года, у мужчин –  $53 \pm 11,7$  года), а также более тяжелое течение, в сравнении с пациентами других групп. Согласно клинической классификации MGFA, тяжесть состояния пациентов на момент госпитализации соответствовала 3А классу у 3 пациентов (15,8%), 3В классу у 6 (31,6%), 4А классу у 7 пациентов (36,8%), 5-му классу у 3 (15,8%).

Проведенное иммунологическое исследование крови выявило у пациентов группы М достоверное снижение относительно контроля ФИ в 2,3 раза и ФЧ в 1,95 раза при сохранении показателя индекса завершенности фагоцитоза в пределах контрольных величин (табл. 1). Похожие тенденции наблюдались у пациентов в группе МТ (снижение относительно контроля в 2,5 раза ФИ и в 1,8 раза ФЧ при сохранении показателя ИЗФ в пределах контрольных величин). В то же время развитие миастении при гиперплазии тимуса сопровождалось достоверным повышением ФЧ относительно контроля в 1,4 раза и ИЗФ в 1,5 раза на фоне тенденции к снижению ФИ (табл. 1).

Известно, что в процессе формирования иммунопатологических процессов у пациентов с миастенией важную роль играет нарушение функционального резерва иммунокомпетентных клеток, осуществляющих вторичный адаптивный иммунитет [3, 6]. Для оценки функционального резерва иммунного ответа у обследованных нами были изучены показатели экспрессии антигенов II класса HLA-DR+ – лейкоцитарного антигена, который является маркером, способным определять чужеродный антиген и выполнять иммуногенетический контроль [3]. Полученные данные выявили достоверное повышение плотности экспрессирующих рецепторов антигенов II класса HLA-DR+ в группах пациентов с М и МТ (в 2 раза выше контрольных показателей). В то же время в группе пациентов с МГ было отмечено снижение относительно контроля в 4,3 раза уровня экспрессии рецепторов для антигенов II класса HLA-DR+ (табл. 2).

Изменение экспрессии антигенов II класса HLA-DR+, выявленное у участников всех групп, вызывало нарушение иммунологического контроля и сопровождалось дисбалансом экспрессии экстрацеллюлярных кластеров дифференцировки CD на иммунных клетках, который отличался степенью угнетения экспрессии в разных группах (табл. 2).

Так, у пациентов с миастенией (группа М) без структурных изменений тимуса было выявлено угнетение экспрессии экстрацеллюлярных кластеров CD+ (CD4+, CD8+), более выраженное в отношении экспрессии цитотоксических рецепторов CD8+, в 2,3 раза в сравнении с контрольными ве-

**Таблица 1**

**Показатели первичного иммунитета у пациентов с миастенией в зависимости от структуры тимуса**

Показатель	Контроль	1-я группа – М	2-я группа – МГ	3-я группа – МТ
ФИ, %	$82,4 \pm 7,2$	$35,2 \pm 4,9^*$	$79,4 \pm 6,9$	$32,4 \pm 2,6^*$
ФЧ	$3,7 \pm 0,12$	$1,9 \pm 0,3^*$	$5,2 \pm 0,4^*$	$2,1 \pm 0,5^*$
ИЗФ	$1,4 \pm 0,31$	$1,3 \pm 0,2$	$2,16 \pm 0,8^*$	$1,5 \pm 0,2$

Примечание: \* –  $p < 0,01$  по сравнению с контрольными показателями.

**Таблица 2**  
Показатели вторичного иммунитета у пациентов с миастенией в зависимости от структурных изменений тимуса

Показатель	Контроль	1-я группа – М	2-я группа – МГ	3-я группа – МТ
HLA-DR+	15,0±2,1	32,0±8,7**	3,5±1,5**	37,2±4,6**
CD4+, %	29,0±8,6	20,2±5,8*	41,0±18,2**	12,96±1,36*
CD8+, %	18,0±4,5	6,7±3,5**	8,0±4,6**	12,96±1,36*
CD31+, %	12,2±3,3	15,1±6,7	22,1±3,1**	35,0±11,3**
CD45+, %	98,7±12,8	81,0±10,3**	85,6±7,6*	94,0±19,8

Примечания

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем;

\*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с контролем.

личинами. В группе МТ наблюдалась похожая направленность дисбаланса экспрессии CD+ на иммунных клетках (достоверное снижение экспрессии цитотоксических рецепторов CD4+ на 27,6% и CD8+ на 27,8% относительно контроля), но менее выраженная, чем в группе М (табл. 2). У пациентов с миастенией и гиперплазией тимуса (группа МГ) было выявлено угнетение экспрессии экстрацеллюлярных кластеров CD8+ в 2,25 раза в сочетании с повышением экспрессии CD4+ в 1,4 раза (табл. 2).

Известно, что CD45+ (тирозинспецифическая фосфатаза) выполняет важную функцию в передаче сигнала внутрь клетки с Т-клеточного рецептора и представлена на поверхности Т-клеток разными изоформами. Одна из функций этих изоформ – связывание Т-клеточного рецептора с корецепторами CD4+ или CD8+, что обеспечивает эффективное прохождение сигнала от антигена внутрь клетки [3].

В нашем исследовании достоверное изменение (снижение) экспрессии CD45+ кластера дифференцировки было выявлено в группе пациентов без структурных изменений в тимусе и с гиперплазией вилочковой железы (в 1,21 и 1,15 раза относительно контроля соответственно). В группе МТ данный показатель не отличался от контрольных значений (табл. 2). Нами было отмечено, что достоверное угнетение экспрессии CD45+ наблюдалось у пациентов, у которых дисбаланс экспрессии экстрацеллюлярных кластеров дифференцировки CD+ на иммунных клетках приводил к достоверному изменению (повышению) соотношения CD4+/CD8+. Так, данное соотношение в группах М, МГ и МТ составило 3,0; 5,1 и 1,6 у.е. соответственно (в контроле 1,6 у.е.). Указанные изменения могут быть опосредованы способностью лейкоцитарного антигена тирозинфосфатазы рецепторного типа (CD45+) связывать CD8+ Т-киллеры.

В последнее время внимание исследователей привлекает изучение экспрессии кластера CD31+ [3, 6, 7]. CD31+ (PECAM-1) – гликопротеин, относящийся к индукторам ангиогенеза. Его функцией является адгезия лейкоцитов, тромбоцитов и опухолевых клеток к сосудистому эндотелию. Важно, что адгезия лейкоцита к эндотелию, опосредованная CD31+, «включает» внутриклеточную передачу сигнала, вызывающего усиление адгезии благодаря задействованию интегринов лейкоцитов.

В группе обследованных было отмечено увеличение данного показателя, более выраженное в группе МГ и МТ (1,8 и 2,8 раза соответственно относительно контроля,  $p < 0,01$ ), то есть у пациентов со структурными изменениями в тимусе, связанными с увеличением в размерах



последнего. В то же время в группе М наблюдалась лишь тенденция к повышению CD31+ (табл. 2).

Полученные данные согласуются с литературными, которые послужили основой создания концепции опухолевого ангиогенеза [7]. Суть ее сводится к тому, что, если трансформированные клетки не продуцируют факторы, способствующие эффективному формированию интратуморальной сосудистой сети, злокачественная опухоль не может достичь размеров, превышающих в диаметре 2 мм. Значимые неоплазмы возникают лишь в тех случаях, когда процесс злокачественной трансформации сопровождается не только самопроизвольным делением клеток, утратой их способности к апоптозу, инвазией, метастазированием, но и секрецией гуморальных стимуляторов ангиогенеза, обеспечивающих адекватную оксигенацию увеличивающейся опухолевой массы [7].

Для обобщения полученных данных нами были составлены иммунологические портреты пациентов с миастенией в зависимости от структурных изменений тимуса, представленные на рис. 1–3.

Таким образом, можно выделить следующие клиничко-иммунологические особенности у пациентов с миастенией в зависимости от структурных изменений тимуса.

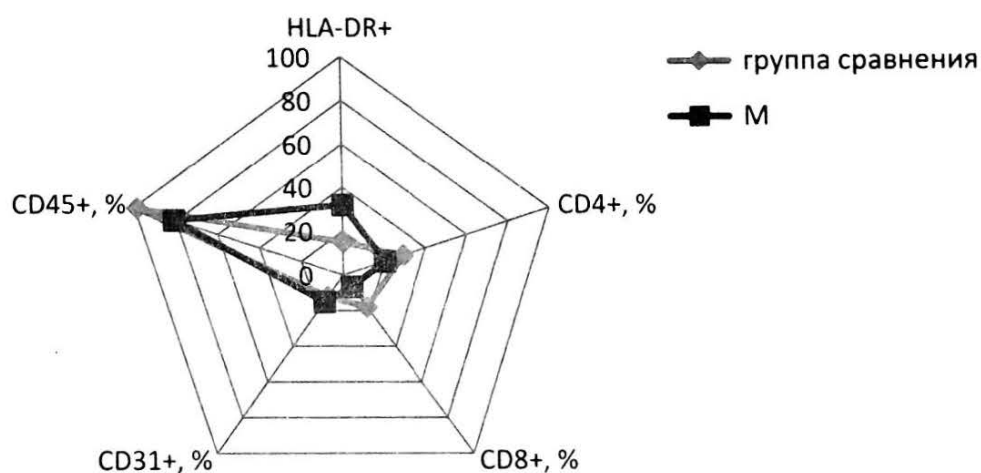


Рис. 1. Иммунологический портрет пациентов группы М

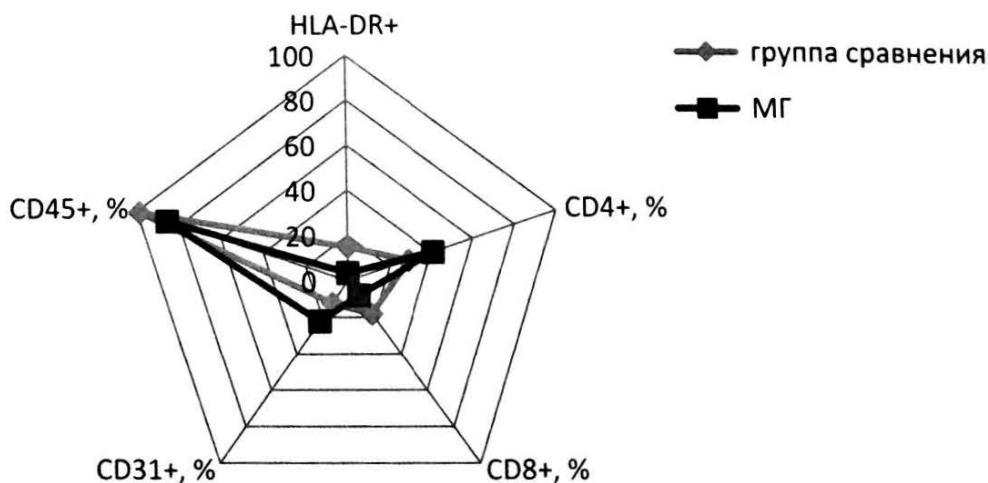


Рис. 2. Иммунологический портрет пациентов группы МГ

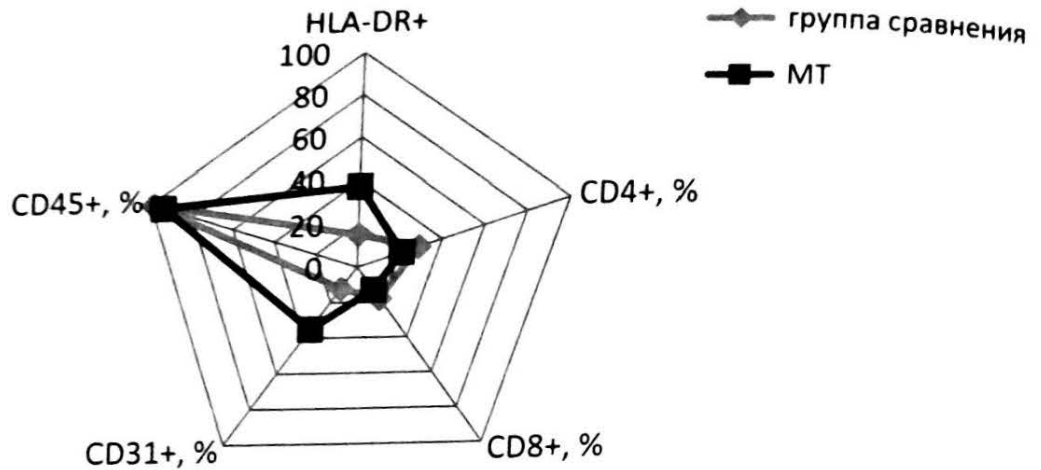


Рис. 3. Иммунологический портрет пациентов группы МТ

Для пациентов группы М (без структурных изменений в тимусе) характерно развитие генерализованной формы миастении с преимущественным поражением скелетной мускулатуры и средней степени тяжести заболевания (2-й класс согласно классификации MGFA). Иммунопатологические нарушения в данной группе характеризуются снижением ФИ, ФЧ, высокой плотностью экспрессирующих рецепторов антигенов II класса HLA-DR+, угнетением экспрессии рецепторов CD4+, CD8+, CD45+ в сочетании с недостоверной тенденцией к повышению экспрессии CD31+.

У пациентов с миастенией и гиперплазией тимуса заболевание дебютирует преимущественным поражением бульбарной или окулярной групп мышц с последующей генерализацией процесса в течение 6–10 мес. даже на фоне проводимой терапии. Тяжесть заболевания в среднем соответствует 2-му классу согласно классификации MGFA. Иммунологические изменения проявляются повышением ФЧ и ИЗФ, снижением плотности экспрессирующих рецепторов антигенов II класса HLA-DR+, уровней CD8+ и CD45+ в сочетании с увеличением экспрессии CD4+ и CD31+.

У пациентов с миастенией на фоне тимомы чаще развивается генерализованная форма заболевания, которая имеет более позднее начало и тяжелое течение, в сравнении с пациентами других групп. Тяжесть заболевания в среднем соответствует 3-му классу согласно классификации MGFA. Иммунологический портрет характеризуется снижением ФИ и ФЧ, высокой плотностью экспрессирующих рецепторов антигенов II класса HLA-DR+, снижением экспрессии CD4+ и CD8+ и увеличением экспрессии CD31+.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение в системе фагоцитоза, изменение экспрессии лейкоцитарных антигенов гистосовместимости HLA, а также дисбаланс кластеров дифференцировки CD+, выявленные в нашем исследовании, могут не только предопределять развитие различных форм и тяжесть течения миастении, но также влиять на нарушение нейротрансмиттерных реакций, вызывая различные морфофункциональные изменения тимуса. В то же время наличие структурных изменений тимуса приводит к бо-





лее тяжелому течению заболевания на фоне иммунологического дисбаланса.

Установленное нами повышение уровня экспрессии CD31+ у пациентов с гиперплазией тимуса и тимоматами может быть использовано для косвенной оценки состояния вилочковой железы и прогноза развития новообразований тимуса у пациентов с миастенией.

Преобладание лиц женского пола в группе пациентов с миастенией на фоне гиперплазии тимуса может свидетельствовать о влиянии гормонального дисбаланса на патологические изменения структуры вилочковой железы и развитие миастении, что требует дальнейшего изучения.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Imai T., Tsuda E., Tovoshima T. (2011) Anti-ryanodine receptor-positive acetylcholine receptor negative myasthenia gravis: evidence of impaired excitatory contraction coupling. *Muscle and Nerve*, no 3, pp. 294–295.
2. Shkolnik V., Kalbus A., Shulga O. (2010) Miasteniya: chto nam izvestno segodnya? [Myasthenia gravis: what do we know today?]. *Zdorov'ya Ukraïni (electronic journal)*. Available at: [http://health-ua.com/pics/pdf/ZU\\_2010\\_Nevro\\_3/10-11.pdf](http://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2010_Nevro_3/10-11.pdf).
3. Bojko V., Klimova E., Kudrevich A. (2008) *Lechenie miastenii s uchetom immunofiziologicheskikh fenotipov* [Treatment of myasthenia gravis with the immuno-physiological phenotypes]. Har'kov: Izdatel'stvo Shejninoj E.V. (in Russian).
4. Bojko V., Voloshina N., Egorkina O., Krasnoyarskiy A., Gaponov I. (2009) Sovremennye vzglyady nadiagnostiku i lechenie miastenii [Modern views on the diagnosis and treatment of myasthenia gravis]. *NejroNews (electronic journal)*, no 1 (12). Available at: <http://neuronews.com.ua/page/sovremennye-vzglyady-na-diagnostiku-i-lechenie-miastenii>.
5. Kuz'mina L. (2010) *Clinical and immunological characteristics of different forms of myasthenia gravis in conjunction with neurosomatic disorders*, (PhD Thesis), Kharkiv: State Establishment "Institute of Neurology, Psychiatry and Toxicology, Academy of Medical Sciences of Ukraine".
6. Romi F., Gilhus N.E., Aarli J.A. (2005) Myasthenia gravis: clinical, immunological, and therapeutic advances. *ActaNeuroScand*, no 111, pp. 134–141. doi: 10.1111/j.1600-0404.2005.00374.x.
7. Aliev D., Zejnalov R. (2014) Sistema angiogeneza v norme i pri zlokachestvennyh opuholyah [The system of angiogenesis in normal and malignant tumors]. *Azerbajdzhanskiy zhurnal onkologii i gematologii (electronic journal)*, no 1. Available at: <http://nco.az/aze/wp-content/uploads/2014/05/JURNAL%202014%20N%201.pdf>.

Поступила в редакцию 01.09.2015  
Контакты: tovagnyanskaya@ukr.net

Received 01.09.2015  
Contacts: tovagnyanskaya@ukr.net