

Э.Д. Гасымлы*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО, Красноярск, Россия

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ МИАСТЕНИИ ГРАВИС (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

E.D. Gasymly*

Federal State Educational Institution of Higher Education «Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky» of the Russian Federation Ministry of Health, Department of Nervous Diseases with a medical rehabilitation course, Krasnoyarsk, Russia

IMMUNOPATHOGENESIS OF MYASTHENIA GRAVIS (REVIEW)

Резюме

Миастения гравис — тяжелое прогрессирующее аутоиммунное заболевание, характеризующееся выработкой антител к структурам нервно-мышечного соединения. Высокая клиническая гетерогенность аутоиммунной миастении и инициализирующее течение повышают актуальность изучения ее патогенеза, поиска специфических методов маркерной диагностики, разработки алгоритмов для прогнозирования особенностей развития заболевания. На сегодняшний день существуют разные подходы в изучении этиологии и патогенеза заболевания, в числе которых серологические, биохимические и генетические теории развития болезни. На протяжении десятков лет ведутся исследования, направленные на поиск новых патогенетических звеньев миастении гравис. На сегодняшний день уже описан ряд антител, которые возможно применять при диагностике миастении гравис; серологическая диагностика миастении стала применяться в клинической практике в качестве «золотого стандарта». Уже разработаны прогностические критерии, описывающие характер течения миастении гравис и типы антител, выделенных в сыворотке крови пациента, описаны механизмы срыва аутоотолерантности, запускающие выработку антител к собственным структурам, их генетические основы. С развитием биотехнологических методов, исследователи смогли идентифицировать подтип лимфоцитов, участвующих в развитии миастении. Стало доступно выделение отдельных субпопуляций лимфоцитов. Исследователи продолжают поиски новых мишеней, которые позволяют усовершенствовать диагностику миастении гравис, разработать новые направления в терапии заболевания. Однако несмотря на активное изучение различных механизмов развития миастении, еще остается множество нерешенных задач. В статье кратко описаны основные изученные механизмы развития миастении гравис, что облегчит практикующим врачам понимание сложных механизмов ее патогенеза.

Ключевые слова: аутоиммунная миастения, патогенез миастении гравис, маркеры миастении

Для цитирования: Гасымлы Э.Д. ИММУНОПАТОГЕНЕЗ МИАСТЕНИИ ГРАВИС (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Архив внутренней медицины. 2018; 8(3): 176-185. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-176-185

Abstract

Myasthenia gravis is a progressive autoimmune disease, which characterized by the production of antibodies to the structures of the neuromuscular junction. High clinical heterogeneity of autoimmune myasthenia, initiating the flow, increases the urgency of studying its pathogenesis, searching for specific methods of marker diagnostics, developing algorithms for predicting the features of the development of the disease. At the present time, there are different approaches to the study of the etiology and pathogenesis of the disease, which include both serological, biochemical, genetic, etc. theory of the development of the disease. For decades, research has been carried out to find new pathogenetic links in myasthenia gravis. Today was described a number of antibodies such as for muscarin (MuSK), ryanodine receptors, to titin, lipoprotein bound receptor 4, cortactin, etc.). The serological diagnosis of myasthenia gravis has been used as a «gold standard» in clinical practice. The prognostic criteria describing the course of myasthenia gravis and the type of antibodies isolated in the blood serum of the patient. Also, already have been developed mechanisms of failure of autotolerance, triggering the production of antibodies to their own structures, and their genetic bases are also described. Thanks to the development of biotechnological methods, the researchers were able to identify the subtype of lymphocytes involved in the development of myasthenia gravis. Isolation of individual subpopulations of lymphocytes also became available. Researchers continue to search for new targets, allowing to improve diagnostics, to develop new directions in the therapy of the disease. However, despite the active study of various mechanisms for the development

*Контакты/Contacts. E-mail: elya_qasimli@mail.ru

of myasthenia gravis, many unresolved problems still remain. The article describes briefly the main mechanisms studied in the development of myasthenia gravis, which in turn facilitates understanding of complex mechanisms of pathogenesis.

Key words: *autoimmune myasthenia gravis, myasthenia gravis pathogenesis, myasthenia gravis markers*

For citation: Gasymly E.D. IMMUNOPATHOGENESIS OF MHASTITENIA GRAVIS (REVIEW). The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(3): 176-185. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-176-185

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-176-185

HLA — система главного комплекса гистосовместимости, LRP4 — липопроtein-связанный рецепторный белок 4, MuSK — мускариновые рецепторы, T_{рег} — регуляторные Т-клетки, TCR — Т-клеточный рецептор, ИЛ — интерлейкины, Th — Т-хелперы, ФНО — фактор некроза опухоли

Миастения гравис является аутоиммунным заболеванием, в основе которого лежат механизмы, направленные на синтез антител к структурам нервно-мышечного соединения. Причины, запускающие срыв иммунологической ауто толерантности полностью не определены, его считают мультифакторным заболеванием [9, 10].

Болезнь обладает высокой клинической гетерогенностью, хроническим прогрессирующим течением, поражает преимущественно лиц молодого возраста, имеет инвалидизирующий характер [3, 54, 68, 70, 96]. Аутоиммунная миастения является наиболее распространенной нервно-мышечной патологией, на ее долю приходится до 60% пациентов [2]. Несмотря на повсеместную распространенность [16], патогенез миастении гравис остается малоизученным ввиду разнообразия антигенных «мишеней» нервно-мышечного синапса [9].

Активные исследования аутоиммунных болезней, в том числе миастении гравис, продолжают на протяжении десятков лет. Внимание ученых привлекают как серологические и иммунологические, так и генетические особенности, эндогенные и экзогенные факторы [8]. А также возможное вовлечение в патогенез миастении белковых (например, сурвивин), клеточных (микро-РНК) структур, синаптических холинорецепторов, изменения структур ионных каналов аксона, мышечных структур, и т. д. [10, 44].

В последнее время изучается роль белка сурвивина в патогенезе аутоиммунной миастении. Он функционально важен для деления клеток, апоптоза и, возможно, для биогенеза микро-РНК. А также принимает участие в реализации адаптивных иммунных реакций, контролирует дифференцировку Т-клеток памяти CD4+ и CD8+ и созревание В-клеток. В литературе имеются сведения о возможном применении сурвивина в качестве диагностического и прогностического маркера при ревматоидном артрите, псориазе, легочной артериальной гипертензии, рассеянном склерозе, воспалительных заболеваниях кишечника, миастении гравис [36, 56].

По мнению ряда ученых, компоненты системы комплемента участвуют в блокировании нервно-мышечной передачи, которое клинически проявляется развитием мышечной утомляемости. Блокирование активности системы комплемента у пациентов привело к облегчению симптомов болезни [24, 25, 43, 99].

В истории изучения патогенеза аутоиммунной миастении уже достигнуты некоторые успехи. Определен ряд антител к антигенным структурам при миастении, что может служить дополнительным диагностическим критерием этого заболевания и являться источником информации, позволяющей прогнозировать течение болезни [1, 65, 69].

Исследование концентрации сывороточных маркеров является стандартом для диагностики заболевания. В генетике заболевания определены ряд генов HLA-системы, полиморфизмы которых, возможно, оказывают влияние на развитие миастении.

Авторы статьи попытались описать существующие направления в исследовании вопросов патогенеза аутоиммунной миастении.

Роль антител в патогенезе миастении гравис

Метод определения маркерных антител широко применяется в диагностике аутоиммунных заболеваний [34, 121]. В литературе описан ряд серологических маркеров, имеющих отношение к миастении [107]. Это подчеркивает многообразие механизмов патогенеза и, возможно, служит объяснением существования различий в клинических проявлениях [44, 66]. Определение титра антител к структурам ацетилхолиновых рецепторов входит в ряд критериев диагностики серопозитивной миастении. Превышение референсных значений, по данным литературы, определяется у 80-85% больных, среди которых преобладают пациенты с генерализованной формой [1, 106]. Эпидемиологический анализ пациентов выявил бимодальное распределение повышения титра антител к ацетилхолиновым рецепторам. Серопозитивные пациенты преобладали среди женщин возрастной группы 20-40 лет, и мужчин пожилого возраста 60-80 лет [44].

Кроме субъединиц никотинового рецептора, иммуногенными свойствами обладает ряд других постсинаптических структур (мускариновые рецепторы, липопроtein-связанный рецепторный белок 4 — LRP4), а также мышечные структуры (титин, рианодиновые рецепторы, аргигин) [48, 106].

Примерно в 70% случаев серонегативной формы миастении выявляются антитела к структурам мус-

кариновых рецепторов (MuSK). Причем многие из них имеют тенденцию к тяжелому течению болезни, когда преимущественно поражается дыхательная, бульбарная мускулатура. Такие формы заболевания мало поддаются гормональной терапии и требуют назначения комбинированной иммуносупрессивной терапии [1, 27, 72, 73, 82, 121].

Антитела к липопротеин-связанному рецепторному белку 4 (LRP4) выявляются в 2-27% случаях у двойных серонегативных (антитела к ацетилхолиновому и мускариновому рецептору в крови у таких пациентов не определяются) пациентов. Среди LRP4-позитивных пациентов преобладают пациенты женского пола (2:1), мышечная слабость носит умеренный характер, распределение по мышечным группам сходно с серопозитивными пациентами, но у пятой части ограничивается только глазными проявлениями. Они имеют положительный ответ на ингибиторы ацетилхолинэстеразы [1, 91, 106, 118].

Другим компонентом постсинаптической мембраны является аргинин. Нейронный аргинин представляет собой белок внеклеточного матрикса, используемый мотонейронами для индуцирования кластеризации и пост-функциональной дифференцировки ацетилхолиновых рецепторов. Аргинин связывается с LRP4 с образованием тетрамерного комплекса, который взаимодействует с MuSK и активирует его, чтобы инициировать последующие сигнальные пути [30].

По мнению F. Romi и других исследователей, у серонегативных пациентов в сыворотке крови перспективно изучение антител к структурам поперечнополосатых мышц. К ним относят антитела против компонентов поперечнополосатых скелетной или сердечной мышцы (SH-антитела), антитела против экстракта лимонной кислоты поперечнополосатой мышцы (CA-антитела) и антитела к титину и рианодиновому рецептору (RyR), которые используются в диагностике миастении, имеющей связь с наличием тимомы. Среди них определение комбинации серологических показателей к мышцам, особенно против титина и рианодиновго рецептора, дает максимальную чувствительность и специфичность для выявления тимомы [47, 97].

Антитела к структурам калиевых каналов были зарегистрированы у 12-28% больных миастенией в Японии. Наличие этих антител связано с бульбарными нарушениями, возможными миастеническими кризами, тимомой, миокардитом и удлинением интервала QT на электрокардиограмме, выявлением нейромииотонии на электрофизиологическом исследовании. Однако в европейской популяции указанные маркеры выделены у пациентов с локальными формами миастении, преимущественно глазной формой, у которых на ЭНМГ не выявляются признаки нейромииотонии [86].

У части пациентов, которые относились к категории дважды серонегативных, Gallardo E. в 2014 году

были обнаружены антитела к кортактину, ключевому регулятору перестроек актина в ответ на изменение сигнализации тирозинкиназы [57]. Известно, что актиновые цепи выполняют важную роль в различных клеточных процессах, которые обеспечивают ремоделирование плазматической мембраны и движение внутриклеточных пузырьков и частиц. Кортактин подвержен воздействию тирозинкиназ, его фосфорилирование снижает активность Src-киназ. Фосфорилирование кортактина обеспечивает места связывания специфических сигнальных белков в SH2-доменах, которые могут регулировать ряд клеточных функций. Следует также отметить, что кортактин экспрессируется при раке молочной железы и плоскоклеточной карциномы головы и шеи [12, 28, 53, 57, 87].

Определение сывороточных антител к структурным компонентам нервно-мышечного соединения является важным инструментом, который применяется в практике врачей. Многообразие серологических маркеров может использоваться для прогнозирования характера течения заболевания.

Роль цитокинов в патогенезе миастении гравис

Цитокины играют важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний, обуславливая интенсивность протекания воспалительных изменений в тканях, в т.ч. в нервно-мышечных структурах [101, 103, 115]. В качестве посредников они принимают участие в дифференцировке иммунокомпетентных и гемопоэтических клеток, в формировании механизмов межклеточного взаимодействия, лежащих в основе иммунного ответа. Основная их биологическая активность — регуляция иммунного ответа на всех этапах его развития [117].

В целом следует отметить, что вся эта большая группа эндогенных регуляторов участвует в делении и дифференцировке клеток-предшественников функционально активных иммунокомпетентных клеток, изменении экспрессии антигенов и различных маркеров, хемотаксисе, переключении синтеза иммуноглобулинов, индукции цитотоксичности у макрофагов, пролиферации антиген-чувствительных лимфоцитов, дифференцировке В-клеток в продуценты иммуноглобулинов, переключении синтеза иммуноглобулинов с одного изотипа на другой, обеспечении созревания предшественников цитотоксических Т-клеток до зрелых эффекторов, индукции цитотоксичности у макрофагов, формировании очага воспаления [101, 103].

Цитокины при этом играют координирующую роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, они принимают участие во взаимодействиях В-лимфоцитов и Т-хелперов (Th) [15]. Так, цитокин может воздействовать на рецепторы самой клетки, которая его

синтезирует, оказывать воздействие на прилегающие клетки, а также на клетки отдаленных органов. Yilmaz и соавт. в 2015 г. на экспериментальной модели аутоиммунной миастении показали, что уменьшение количества цитокинов коррелирует со снижением уровня антител к ацетилхолиновым рецепторам. Учеными выявлена связь между повышением уровня ФНО- α (фактор некроза опухоли α), интерлейкинами 17А и 21 (ИЛ-17А и ИЛ-21) и тяжестью заболевания с MuSK положительной формой миастении [15, 117]. ФНО подавляет активность Т-регуляторных клеток, которые снижают аутореактивность иммунокомпетентных клеток, при этом снижение уровня ФНО приводит к восстановлению функции этих клеток [55].

Способность ИЛ-10, который синтезируется регуляторными Т-клетками типа 4, сдерживать активацию эффекторных иммунных клеток во время аутоиммунных ответов, подчеркивает их существенную роль в поддержании иммунной толерантности. Интерлейкин-27 (ИЛ-27), член семейства гетеродимерных цитокинов ИЛ-12, был идентифицирован как важный цитокин, который подавляет эффектор Th17 и способствует образованию клеток Th1 [84]. Клетки типа Th17 принимают участие в развитии аутоиммунитета. Т-клетки, продуцирующие ИЛ-17 и ИЛ-10, функционируют в подавлении воспалительных реакций [3, 38, 59, 69, 72, 77, 83, 88, 108]. ИЛ-17 присутствует в местах воспаления тканей при аутоиммунных заболеваниях [40]. Также Т-хелперами синтезируется ИЛ-23, который участвует в механизмах нарушения ауто толерантности в центральной нервной системе [58].

Ученые на экспериментальной модели миастении показали, что ИЛ-12 — решающий цитокин для дифференциации Th1-клеток, участвующих в развитии миастении, а ИЛ-10, который является мощным фактором дифференцировки для В-клеток, также способствует развитию миастении. Напротив, ИЛ-4 обладает антагонистическим эффектом, препятствует развитию симптомов миастении. Увеличение уровня ИЛ-10 у пациентов с генерализованной формой миастении значимо выше, чем у пациентов с локальной формой [67, 74, 116].

В работе ряда ученых показано, что у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, увеличивается количество клеток памяти. При стимуляции CD40 у пациентов с миастенией были получены значительно более низкие уровни ИЛ-10 и ИЛ-6, чем в группе контроля. При стимуляции CD40 и В-клеточного рецептора в дополнение к этим цитокинам также уменьшалось производство ФНО- α [116, 117].

Работы Akiyuki Uzawa и соавт. (2016 г) показали, что в сыворотке крови у серопозитивных пациентов происходит увеличение содержания ИЛ-15, ИЛ-19, ИЛ-20, ИЛ-28А, ИЛ-35, индуцирующих пролиферацию лиганда, сосудистого эндотелиального фактора

роста. Изменение цитокинового профиля у пациентов указывает роль этих молекул в развитии миастении [101, 102].

Возможно, выявление изменений цитокинового профиля у больных миастенией может служить важным прогностическим фактором в диагностике, а также использоваться в разработке препаратов с новым механизмом действия.

Роль клеток иммунной системы в патогенезе миастении гравис

Защитная функция иммунной системы обеспечивается за счет способности распознавать практически полный спектр возбудителей, наличия иммунологической памяти, направленной на генерацию быстрого ответа, иммунологической толерантности, позволяющей избежать повреждения собственных структур [33, 62]. Известно, что основной причиной выделения в организме большого количества аутоантител является позитивный отбор аутореактивных Т-клеток, избирательная утрата регуляторных Т-клеток. В связи с этим еще одним направлением в исследовании особенностей патогенеза миастении гравис является изучение механизмов ауто толерантности на межклеточном уровне [33].

Участвуя в формировании иммунологической памяти, в узнавании антигена и индукции иммунного ответа, Т-клетки являются одним из ключевых звеньев патогенеза аутоиммунных заболеваний. Т-лимфоциты также обладают способностью распознавать антигены на поверхности вспомогательных клеток (антигенпредставляющих) в комплексе с собственными антигенами гистосовместимости [7, 26, 32, 62, 74].

Существует несколько типов Т-клеток. Популяции Т-клеток различаются как по мембранным маркерам, так и по способу распознавания антигена и выполняемым функциям. На поверхности Т-клеток функционирует рецепторный комплекс с уникальной структурой, обуславливающий функционирование Т-клеток. Кроме основного рецепторного комплекса, на поверхности экспрессируется ряд вспомогательных белковых комплексов — корецепторов. CD4 и CD8, CD3, CD28 — наиболее значимые вспомогательные рецепторные комплексы. Функционально важные корецепторы CD4 и CD8 связаны с тирозинкиназными системами и костимулирующей молекулой [99].

Часть Т-клеток участвует в качестве цитотоксических клеток, снижая чрезмерно интенсивный иммунный ответ и аутоагрессию и выступая в качестве регуляторных Т-клеток (T_{reg}). В барьерных тканях они взаимодействуют с эпителиальными клетками, стимулируя их выживаемость и функциональную активность, способствуя восстановлению эпителия при его повреждениях [74, 108, 113].

Естественные регуляторные Т-клетки предотвращают реакции других Т-лимфоцитов на собственные антигены организма, ограничивая все формы иммунного ответа. Именно эти клетки гарантируют подавление активности аутореактивных клеток, избежавших негативной селекции при развитии. Также в ходе дифференцировки регуляторных клеток на их поверхности экспрессируются другие функционально значимые мембранные молекулы [71, 112]. Ученые также выявили снижение супрессивной активности лимфоцитов при наличии дефекта в структуре T_{reg} [33, 108].

Клетки T_{reg} являются субпопуляцией Т-клеток, которые подавляют активацию других иммунных клеток и тем самым поддерживают гомеостаз иммунной системы. Влияние T_{reg} на патогенез аутоиммунных заболеваний, в том числе миастении, изучается рядом исследователей из разных стран. Исследователи предполагают, что функциональный дефицит клеток T_{reg} может привести к неспособности подавить аутореактивные Т-клетки [65, 67, 109, 114].

Воздействие на эти клетки, по данным некоторых исследователей, перспективное направление в терапии аутоиммунных расстройств. По мнению ряда исследователей именно регуляторные Т-лимфоциты являются наиболее перспективными в изучении патогенеза миастении [97, 107].

Кроме Т-клеток, В-клетки также участвуют в развитии миастении путем продуцирования аутоантител. Изучение клеточных механизмов в развитии аутоиммунного заболевания является перспективным направлением для таргетной терапии [10, 24, 23].

Исследование нарушения функции регуляторных Т-клеток, которые связаны с тяжестью заболевания, вызывают наибольший интерес у ученых. Активно разрабатываются подходы по улучшению, даже исправлению функции Т-лимфоцитов, что можно использовать в лечении миастении и других заболеваний [31, 33, 92, 98, 99].

Роль рецепторов и ферментов в патогенезе миастении гравис

Результатом всех взаимодействий, происходящих на клеточном уровне, являются химические превращения. Ранее изучение каскада сигнальных путей по техническим причинам было недоступно, ученым оставалось только предполагать о возможной роли тех или иных биологических веществ. Внешние факторы, воздействующие на рецепторы клеточной мембраны, приводят к конформационным изменениям их структуры, тем самым приводя к активации ферментативных систем, играющих роль вторичных посредников в реализации сигнала [94, 104].

Еще одним направлением в изучении патогенеза миастении и других аутоиммунных заболеваний является исследование каскада сигнальных путей, обеспечивающих функционирование иммунных клеток. На разных этапах передачи сигнала ее осуществляют молекулы-ферменты (главным образом протеинкиназы, активирующие белки на каждой очередной стадии передачи сигнала), а также адапторные и ГТФ-связывающие белки [6, 113].

Наиболее перспективными в изучении патогенеза миастении являются Т-рецептор связанные сигнальные пути, обусловленные взаимодействием основного рецептора лимфоцитов с молекулами коферментов, а также Toll-подобные рецепторные пути [4, 11, 17, 22, 45, 52, 77].

Конечным продуктом являются транскрипционные факторы, ведущие к изменению активности генов, как следствие усиления или подавления секреторной функции клеток иммунной системы [93].

Т-клеточный рецептор (TCR) обуславливает функциональную активность каждого Т-лимфоцита, это наиболее важная структура на мембране лимфоцита. Он позволяет распознавать только фрагменты антигена, связанные с молекулами гистосовместимости. Каждая Т-клетка имеет свой уникальный по специфичности рецептор. Каждый TCR прочно связан с CD3, а также с молекулами корецептора CD4 или CD8 [38]. TCR и корецепторы связаны ферментом семейства нерецепторных Src-тирозинкиназ (Fyn, Blk, Lyn в В-лимфоцитах, Lck и Fyn — в Т-лимфоцитах) [112]. При антигенной стимуляции происходит его дефосфорилирование, при участии фосфатазы CD45, что приводит к его активации. Активированная Src-киназа (Lck) фосфорилирует ITAM*, связанные с рецептором, что приводит к повышению активности другой киназы — Zap70, которая начинает фосфорилировать адапторные белки: LAT (Linker for Activation of T cells) и SLP-76, BLNK и SLP-65 [109, 114].

Адапторные белки, связываясь с ферментами (тирозинкиназами) Tec-семейства, повышают активность одного из важнейших ключевых ферментов — протеинфосфолипазу Cy , которая расщепляет фосфатидилинозитдифосфат на клеточной мембране на фосфатидилинозиттрифосфат и диацилглицерин. Эти молекулы приводят к активации путей, отвечающих за функцию факторов транскрипции NF- κ B, NFAT и AP-1, иницируя транскрипцию генов, отвечающих за процессы дифференцировки, пролиферации и эффекторной активности Т-клеток [89].

В генерации сигналов, передаваемых от пептидных цепей комплекса TCR-CD3 наиболее важно наличие в цитоплазматической части комплекса активационной последовательности ITAM, которая связана с Zap-70, ключевым фактором в передаче сигнала от TCR при его связывании с лигандом [76, 109, 111, 114].

* ITAM — (Immune-receptor-Tyrosine-based-Activation-Motif) — тирозинсодержащие активационные последовательности аминокислот в иммунорецепторах

Кроме CD45, другим ключевым регулятором каскада активации транскрипционных факторов, влияющих на функционирование иммунокомпетентных клеток, является RTPN22 — регулятор иммунного гомеостаза, который ингибирует передачу сигналов Т-клеточного рецептора и селективного промотирования интерферонов типа I, после активации рецепторов влияет на активность ZAP-70 посредством Lck-киназы [29, 49]. Следует также отметить, что Т-клеточный рецептор за счет связи с другими молекулами, корецепторами, может передавать как сильные, так и слабые сигналы, которые необходимы как для поддержания выживания клеток на периферии, так и для создания механизмов аутоотолерантности [112].

Таким образом, патологии в структуре этого комплекса могут привести к дисфункции Т-клеток и развитию аутоиммунных заболеваний, таких как аутоиммунный сахарный диабет, системная красная волчанка и системная склеродермия [46]. Поскольку большинство аутоиммунных заболеваний считаются специфичными к антигену, то патология в структуре Т-клеточного рецептора, или нарушение его функциональной активности играют решающую роль в патогенезе заболеваний [13, 89].

Каждый рецепторный комплекс имеет связи с внутриклеточной системой ферментов, наиболее важной являются тирозинкиназы, фосфотазы.

Функция тирозинкиназ заключается в субстратном фосфорилировании по остатку тирозина белков-мишеней, это для их активации и проявления функций клеток. Наиболее доказана роль RTPN22 и CD45 в развитии ряда аутоиммунных заболеваний, имеются отдельные сведения об их роли в патогенезе миастении [14, 31, 61, 77, 105].

Основную роль в переводе рецепторных киназ в «рабочее» состояние выполняет молекула CD45, которая обладает активностью тирозинфосфатазы (двойной). Дефицит CD45 приводит к развитию проявлений тяжелого комбинированного иммунодефицита. CD45 выполняет роль генетического модификатора при аутоиммунных, инфекционных и злокачественных заболеваниях. Его экспрессия ограничивается всеми ядрами гемопоэтических клеток. В целом, уровни его экспрессии увеличиваются с созреванием клеток. Существует несколько изоформ, функциональная активность которых влияет на функционирование Т-клеток [105].

В некоторых работах показано снижение экспрессии CD45 у пациентов с СКВ по сравнению с группой контроля. Однако сведения о возможном участии CD45 в патогенезе миастении противоречивы [54, 84].

Другим ферментом, играющим роль мощного ингибитора активации Т-клеточной сигнализации, явля-

ется RTPN22, за счет процессов дефосфорилирования. Он подавляет функцию Lck и Fyn, активирует Лур-ферментативный путь [20, 29, 37, 80, 82].

В ряде исследований была показана связь RTPN22 с развитием таких заболеваний, как СД1 типа, ревматоидный артрит и СКВ, а также его роль в повышении риска развития ювенильного идиопатического артрита, тиреотоксикоза, аутоиммунного тиреоидита, миастении, генерализованного витилиго и др. заболеваний, относящихся к группе аутоиммунных [14, 61].

Роль генов в патогенезе миастении гравис

По современным данным механизмы нарушения толерантности к аутоантигенам связывают с изменениями экспрессии аутоантигенов, вызванными воздействием повреждающих факторов, а также генетическими особенностями. Многие генетические факторы влияют на предрасположенность и начало заболевания [19, 35]. Известно, что отсутствие иммунного ответа на собственные антигены является следствием формирования иммунологической толерантности на определенном этапе индивидуального развития. Существуют как активные, так и пассивные механизмы формирования аутоотолерантности. Пассивные механизмы — игнорирование аутоантигенов иммунной системой, обусловленное их низкой концентрацией, либо изоляцией от нее. Активные включают в себя элиминацию аутоспецифических клонов, исправление генов ауторецепторов, индукцию анергии аутоспецифических клонов, подавление иммунного ответа регуляторными клетками. На сегодняшний день ведется поиск новых генов-кандидатов, принимающих участие в патогенезе заболевания [18, 19, 60].

Более тридцати лет назад идентифицированы гены HLA-системы (главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II локус)*, которые связывают с повышенным риском развития миастении [39, 50]. Во время исследований, проведенных в последнее десятилетие, выделены такие гены, как ген протеинтирозинфосфатазы нерцепторный тип 22 (RTPN22), TNFAIP3 — ген взаимодействующих белков 1 (TNIP1), ген цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (CTLA4), а также ряд других генов [19, 24, 64].

У больных детского возраста также выявлена взаимосвязь с указанными генами [42]. Этот факт может стать аргументом в пользу теории единых генетических механизмов формирования нарушений нервно-мышечной передачи.

* МНС (аббр. от англ. *Main Histocompatibility Complex*); у человека МНС был описан несколько позже в работах Дж. Доссе. Его обозначили как HLA (аббр. от англ. *Human Leukocyte Antigen*), так как он ассоциирован с лейкоцитами; различают два основных класса молекул МНС: условно принято, что МНС I класса индуцирует преимущественно клеточный иммунный ответ, МНС II класса — гуморальный

Считается, что связь миастении с рядом других аутоиммунных заболеваний в последнее время становится более очевидной, у многих пациентов часто имеется отягощенный анамнез, или семейный анамнез по ряду других заболеваний, наиболее часто упоминается о связи миастении с аутоиммунным тиреоидитом, ревматоидным артритом, сахарным диабетом 1 типа [31, 75].

По данным разных авторов, у больных молодого возраста наиболее часто миастения ассоциирована с генами *PTPN22* (ген, кодирующий тирозинфосфатазу*, его дефект приводит к повышению аутореактивности), *HLA* и *TNFAIP3* [63]. Ключевыми генами, принимающими участие в развитии миастении, являются *IRF5* (ген регуляторного фактора интерферона-5), *TNFAIP3* (ген предрасположенности ФНО- α -индуцированный белок 3, также известный как A20), и ген интерлейкина-10 (*IL10*); гены *TNFSRF1* и *CTLA4***, из-за их регулирующей функции, имеют связь с миастенией пожилых.

Поэтому целесообразно изучение в развитии миастении роли генов, относящихся не только к HLA-системе [19, 39].

Заключение

На сегодняшний день остается еще множество вопросов, касающихся особенностей патогенеза миастении. Исследователи продолжают поиски новых мишеней, позволяющих усовершенствовать диагностику, разработать новые направления в терапии заболевания. Так, помимо выделенных еще в 70-80-х годах антител к ацетилхолиновым рецепторам, определены другие антитела (к мускариновым, риадиноновым рецепторам, к титину, к липопротеинсвязанному рецептору 4 и т. д.). Описаны различия клинических проявлений миастении у пациентов с разными серологическими маркерами.

С развитием биотехнологических методов исследователи смогли идентифицировать подтип лимфоцитов, участвующих в развитии миастении. Стало доступно выделение отдельных популяций лимфоцитов в крови у пациентов, изучение их функции в условиях *in vitro*. Развитие генетических технологий, расшифровка генома человека, позволили изучать роль генов, относящихся не только к HLA-системе, в патогенезе миастении. Однако, несмотря на активное изучение различных механизмов развития миастении, еще остается множество нерешенных проблем.

Достигнутые успехи являются предпосылками для поиска новых терапевтических мишеней. С каждым годом растет количество исследований, направленных на сопоставление клинических проявлений в зависимости от серологических и генетических особенностей пациентов [41, 68, 111].

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Дедаев С.И. Антитела к аутоантигенным мишеням при миастении и их значение в клинической практике. Нервно-мышечные болезни. 2014; 2:6-15. doi: 10.17650/2222-8721-2014-0-2
Dedaev S.I. Antibodies to autoantigen targets in myasthenia gravis and their importance for the clinical practice. Neuromuscular diseases. 2014; 2: 6-15 [In Russian]. doi: 10.17650 / 2222-8721-2014-0-2
2. Романова Т.В. Пути оптимизации диагностической и лечебной помощи больным миастенией (анализ опыта работы миастенического центра). Практическая медицина. 2012; 2(57): 153-7.
Romanova T.V. Ways of optimizing diagnostic and therapeutic care for patients with myasthenia gravis (an analysis of the experience of the work of the myasthenic center). Practical medicine. 2012; 2 (57): 153-7 [In Russian].
3. Смолин А.И. Современные аспекты клиники и диагностики миастении. Сибирский медицинский журнал. 2013; 3: 12-14.
Smolin A.I. The modern aspects of the clinic and diagnosis of myasthenia gravis. Siberian Medical Journal. 2013; 3: 12-14 [In Russian].
4. Anaya J.M. Common mechanisms — of autoimmune diseases (the autoimmune tautology). Autoimmun. Rev. 2012; 11: 781-4.
5. Aricha R., Mizrahi K., Fuchs S., Souroujon M.C. Blocking of IL-6 suppresses experimental autoimmune myasthenia gravis. J Autoimmun 2011; 36:135-41.
6. Arimura Y. and Yagi J. Comprehensive expression profiles of genes for protein tyrosine phosphatases in immune cells. Sci. Signal. 2010; 3(137): 1
7. Bacher P., Schink C., Teutschbein J. et al. Antigen-Reactive T Cell Enrichment for Direct, High-Resolution Analysis of the Human Naive and Memory Th Cell Repertoire. J Immunol 2013; 190 (8): 3967-76; doi:10.4049/jimmunol.1202221
8. Berrih-Aknin S., Frenkian-Cuvelier M., Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. J. Autoimmun. 2014; 4(8-49): 143-8. doi:10.1016/j.jaut.2014.01.003
9. Berrih-Aknin S., Le Panse R. Myasthenia gravis: a comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. J. Autoimmun. 2014; 52:90-100. doi: 10.1016/j.jaut.2013.12.011.
10. Berrih-Aknin S., Ragheb S., Panse R.L. et al. Ectopic germinal centers, BAFF and anti-B-cell therapy in myasthenia gravis. Autoimmun Rev. 2013; 12(9): 885-93. doi:10.1016/j.autrev.2013.03.01

* Тирозинфосфатаза функционирует как ключевой регулятор иммунного гомеостаза. В норме она ингибирует передачу сигналов Т-клеточного рецептора и избирательно стимулирует ответ интерферона I типа в миелоидных клетках его дефект приводит к повышению аутореактивности [14, 61, 95]

** Ген *CTLA4* больше синтезируется активированными Т-клеткам. Он увеличивает Т-клеточную подвижность и уменьшает контактные периоды между Т-клетками и антиген-представляющими клетками, что приводит к снижению продукции цитокинов и пролиферации. Дефект гена *CTLA4*, оказывает существенное влияние на Т-клеточное звено иммунитета, независимо от возраста [98]

11. Berrih-Aknin S. Myasthenia gravis: paradox versus paradigm in autoimmunity. *J. Autoimmun.* 2014; 52: 1–28.
12. Berrih-Aknin S. Cortactin: A new target in autoimmune myositis and Myasthenia Gravis. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(10): 1001-2. doi:10.1016/j.autrev.2014.08.037
13. Borroto A., Reyes-Garau D., Jiménez M.A. et al. First-in-class inhibitor of the T cell receptor for the treatment of autoimmune diseases. *Sci. Transl. Med.* 2016; 8(370):1-16. doi:10.1126/scitranslmed.aaf2140
14. Bottini N., Peterso E.J. Tyrosine Phosphatase PTPN22: Multifunctional Regulator of Immune Signaling, Development, and Disease. *Annu. Rev. Immunol.* 2014; 32: 83–119. doi:10.1146/annurev-immunol-032713-120249
15. Cao Y., Amezcua R.A., Kleinstein S.H. et al. Autoreactive T Cells from Patients with Myasthenia Gravis Are Characterized by Elevated IL-17, IFN- γ , and GM-CSF and Diminished IL-10 Production. *J. Immunol.* 2016; 196(5): 2075–84. doi: 10.4049/jimmunol.1501339
16. Carr A.S., Cardwell C.R., McCarron P.O., McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol* 2010; 10: 46.
17. Cavalcante P., Barzago C., Baggi F., Toll-like receptors 7 and 9 in myasthenia gravis thymus: amplifiers of autoimmunity? et al. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2018; 1413(1):11-24. doi: 10.1111/nyas.13534 .
18. Cavalcante P., Bernasconi P., Mantegazza R. Autoimmune mechanisms in myasthenia gravis. *Curr. Opin. Neurol.* 2012; 25(5): 621–629.
19. Cavalcante P., Cufi P., Mantegazza R. et al. Etiology of myasthenia gravis: Innate immunity signature in pathological thymus. *J. Autoimmun. Rev.* 2013; 12: 863–74. doi:10.1016/j.autrev.2013.03.010 .
20. Chuang W.Y., Ströbel P., Belharazem D. et al. The PTPN22 gain-of-function 1858T(+) genotypes correlate with low IL-2 expression in thymomas and predispose to myasthenia gravis. *Genes and Immunity.* 2009;10(8): 667–72.
21. Collongues N., Casez O., Lacour A. et al. Rituximab in refractory and non-refractory myasthenia: a retrospective multicenter study. *Muscle Nerve* Nov 2012; 46(5): 687–91.
22. Cordiglieri C., Marolda R., Franz S. et al. Innate immunity in myasthenia gravis thymus: pathogenic effects of Toll-like receptor 4 signaling on autoimmunity. *J. Autoimmun.* 2014; 52: 74–89. doi: 10.1016/j.jaut.2013.12.013.
23. Dalakas M.C. B cells as therapeutic targets in autoimmune neurological disorders. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2008; 4(10): 557–67.
24. Dalakas M.C. Biologics and other novel approaches and new therapeutic options in myasthenia gravis: a view to the future. *Ann. N.Y. Acad. Sci* 2012; 1274: 168.
25. Dalakas M.C. Novel future therapeutic options in Myasthenia Gravis. *Autoimmun. Rev.* 2013; 12(9): 936–41. doi:10.1016/j.autrev.2013.03.006
26. Danikowski K.M., Jayaraman S., Prabhakar Danikowski B.C. et al. Regulatory T cells in multiple sclerosis and myasthenia gravis. *Journal of Neuroinflammation.* 2017; 14(117): 1-16. doi:10.1186/s12974-017-0892-8
27. Evoli A., Padua L. Diagnosis and therapy of myasthenia gravis with antibodies to muscle-specific kinase. *Autoimmun. Rev* 2013; 12: 931–5.
28. Gallardo E., Martínez-Hernández E., Titulaer M.J. et al. Cortactin autoantibodies in myasthenia gravis. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13(10): 1003-7. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.03
29. Garth L., Svensson L., Sanchez-Blanco C. et al. Why is PTPN22 a good candidate susceptibility gene for autoimmune disease? *Cope FEBS Letters.* 2011; 585: 3689–98. doi:10.1016/j.febslet.2011.04.032
30. Gasperi C., Melms A., Schoser B. et al. Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis. *Neurology.* 2014; 82(22): 1976–83. doi: 10.1212/WNL.0000000000000478.
31. Ge Y., Onengut-Gumuscu S., Quinlan A.R. et al. Targeted Deep Sequencing in Multiple-Affected Sibships of European Ancestry Identifies Rare Deleterious Variants in PTPN22 That Confer Risk for Type 1. *J. Diabetes.* 2016; 65(3): 794–802. doi: 10.2337/db15-0322
32. Geiger R., Duhon T, Lanzavecchia A., Sallusto F. Human naive and memory CD4+ T cell repertoires specific for naturally processed antigens analyzed using libraries of amplified T cells. *J. Exp. Med.* 2009; 206: 1525–34. doi: 10.1084/jem.20090504
33. Gertel-Lapter S., Mizrahi K., Berrih-Aknin S. et al. Impairment of regulatory T cells in myasthenia gravis: Studies in an experimental model. *Autoimmun. Rev.* 2013; 12: 894–903.
34. Gilhus N.E., Skeie G.O., Romi F., Lazaridis K., Zisimopoulou P., Tzaratos S. Myasthenia gravis—autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat. Rev. Neurol.* 2016; 12: 259–68. doi:10.1038/nrneurol.2016.44
35. Giraud M., Vandiedonck C., Garchon H.J. Genetic factors in autoimmune myasthenia gravis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008; 1132: 180–192.
36. Gravina G., Wasén C., Garcia-Bonete M.J. et al. Survivin in autoimmune disease. *Autoimmun. Rev.* 2013; 16(8): 845–55. doi:10.1016/j.autrev.2017.05.016
37. Greve B., Hoffmann P., Illes Z. et al. The autoimmunity-related polymorphism PTPN22 1858C/T is associated with Cortactin: A new target in autoimmune myositis and Myasthenia Gravis anti-titin antibody-positive myasthenia gravis. *Human Immunology.* 2009; 70(7): 540–2.
38. Guy C.S., Vignali K.M., Temirov J. et al. Distinct TCR signaling pathways drive proliferation and cytokine production in T cells. *Nat. Immunol.* 2013; 14(3): 262–70. doi: 10.1038/ni.2538.
39. Hamza T.H., Zabetian C.P., Tenesa A. et al. Common genetic variation in the HLA region is associated with late-onset sporadic Parkinson's disease. *Nat. Genet.* 2010; 42(9): 781–5.
40. Hemdan N.Y., Birkenmeier G., Wichmann G, Abu El-Saad A.M., Krieger T, Conrad K. et al. Interleukin-17-producing T helper cells in autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2010; 9: 785–92.
41. Hong Y., Li H.-F., Skeie G.O. et al. Autoantibody profile and clinical characteristics in a cohort of Chinese adult myasthenia gravis patients. *J. Neuroimmunol.* 2016; 298: 51–7.
42. Hong Y., Skeie G.O., Zisimopoulou P. et al. Juvenile-onset myasthenia gravis: autoantibody status, clinical characteristics and genetic polymorphisms. *Journal of Neurology.* 2017; 264(5): 955–62. doi: 10.1007/s00415-017-8478-z
43. Howard J.F., Utsugisawa K., Benatar M. et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2017. Dec; 16(12): 976–986. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30369-1. Epub 2017 Oct 20.
44. Huijbers M.G., Lipka A.F., Plomp J.J. et al. Pathogenic immune mechanisms at the neuromuscular synapse: the role of specific antibody-binding epitopes in myasthenia gravis. *J. Int. Med.* 2014; 275: 12–26. doi: 10.1111/joim.12163
45. Hurst J., Landenberg P. Toll-like receptors and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2008; 7: 204–8.
46. Hwang S., Song K.D., Lesourne R. et al. Reduced TCR signaling potential impairs negative selection but does not result in autoimmune disease. *J. Exp. Med.* 2012; 209(10): 1781–95.

47. Irani S.R., Alexander S., Waters P. et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010; 133(9): 2734–48.
48. Jacob S., Viegas S., Leite M.I. et al. Presence and pathogenic relevance of antibodies to clustered acetylcholine receptor in ocular and generalized myasthenia gravis. *Arch. Neurol.* 2012; 69: 994–1001.
49. Jofra T., Di Fonte R., Hutchinson T.E. et al. Tyrosine phosphatase PTPN22 has dual roles in promoting pathogen versus homeostatic-driven CD8 T-cell responses. *Immunol. Cell. Biol.* 2017; 95(2): 121–128. doi: 10.1038/icc.2016.92.
50. Kanai T., Uzawa A., Kawaguchi N. et al. HLA-DRB1*14 and DQB1*05 are associated with Japanese anti-MuSK antibody-positive myasthenia gravis patients. *J. Neurol. Sci.* 2016; 363: 116–8.
51. Katzberg H.D., Barnett C., Merkies I.S. et al. Minimal clinically important difference in myasthenia gravis: outcomes from a randomized trial. *J. Muscle. Nerve.* 2014; 49(5): 661–5.
52. Kawasaki T., Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front. Immunol.* 2014; 5: 461.
53. Kirkbride K.C., Sung B.H., Sinha S., Weaver A.M. Cortactin: a multi-functional regulator of cellular invasiveness. *Cell. Adh. Migr.* 2011; 5: 187–98.
54. Kirsten H., Blume M., Emmrich F. et al. No association between systemic sclerosis and C77G polymorphism in the human PTPRC (CD45) gene. *J. Rheumatol.* 2008; 35: 1817–9.
55. Kitz A., de Marcken M, Gautron A.S. et al. AKT isoforms modulate Th1-like Treg generation and function in human autoimmune disease. *EMBO Rep.* 2016; 17(8): 1169–83. doi: 10.15252/embr.201541905.
56. Kusner L.L., Ciesielski M.J., Marx A. et al. Survivin as a potential mediator to support autoreactive cell survival in myasthenia gravis: a human and animal model study. *PLoS One.* 2014; 9(7): 102231. doi: 10.1371/journal.pone.0102231
57. Labrador-Horrill M., Martínez M.A., Selva-O'Callaghana A. et al. Identification of a novel myositis-associated antibody directed against cortactin. *Autoimmun. Rev.* 2014;13(10): 1008–12. doi:10.1016/j.autrev.2014.08.038
58. Langrish C.L., Chen Y., Blumenschein W.M. et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J. Exp. Med.* 2005; 201: 233–40.
59. Lee Y., Awasthi A., Yosef N., Quintana F.J., Xiao S. et al. Induction and molecular signature of pathogenic TH17 cells. *Nat Immunol* 2012; 13: 991–9. doi:10.1038/ni.2416. doi: 10.1038/ni.2416.
60. Li H.F., Hong Y., Zhang X. et al. Gene Polymorphisms for both auto-antigen and immune-modulating proteins are associated with the susceptibility of autoimmune myasthenia gravis. *Mol. Neurobiol.* 2016; 54(6): 4771–4780. doi: 10.1007/s12035-016-0024-y.
61. Li X., Mingliao N., Yang H. et al. Review Article Protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22 (PTPN22) gene R620W polymorphism is associated with inflammatory bowel disease risk. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2017; 10(7): 9857–63.
62. Lindsay B. The immune system. *Nicholson Essays in Biochemistry.* 2016; 60: 275–301. doi: 10.1042/EBC20160017
63. Lopomo A., Berrih-Aknin S. Autoimmune Thyroiditis and Myasthenia Gravis. *Front. Endocrinol.* 2017; 8: 169. doi: 10.3389/fendo.2017.00169.
64. Maniaol A.H., Elsaï A., Lorentzen A.R. et al. Late onset myasthenia gravis is associated with HLA DRB1*15:01 in the Norwegian population. *PLoS One.* 2012; 7(5): 36603.
65. Masuda M., Matsumoto M, Tanaka S. et al. Clinical implication of peripheral CD4+CD25+ regulatory T cells and Th17 cells in myasthenia gravis patients. *J. Neuroimmunol.* 2010; 225: 123–31.
66. Masuda T., Motomura M., Utsugisawa K. et al. Antibodies against the main immunogenic region of the acetylcholine receptor correlate with disease severity in myasthenia gravis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2012; 83: 935–40.
67. Matsui N., Nakane S., Saito F. et al. Undiminished regulatory T cells in the thymus of patients with myasthenia gravis. *Neurology.* 2010; 74: 816–20.
68. Melzer N., Ruck T., Fuhr P. et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the guidelines of the German Neurological Society. *J. Neurol.* 2016; 263(8): 1473–94. doi: 10.1007/s00415-016-8045-z
69. Meriglioli M.N., Sanders D.B. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2012; 8(5): 427–38.
70. Meyer A., Levy Y. Chapter 33: Geoepidemiology of myasthenia gravis. *J. Autoimmun. Rev.* 2010; 9: 383–6. doi:10.1016/j.autrev.2009.11.011
71. Miyara M., Gorochov G., Ehrenstein M., Musset L., Sakaguchi S., Amoura Z. Human FoxP3+ regulatory T cells in systemic autoimmune. *Autoimmun. Rev.* 2011; 12: 744–55.
72. Mori S., Kubo S., Akiyoshi T. et al. Antibodies against muscle-specific kinase impair both presynaptic and postsynaptic functions in a murine model of myasthenia gravis. *Am. J. Pathol.* 2012; 180: 798–810.
73. Mori S., Shigemoto K. Mechanisms associated with the pathogenicity of antibodies against muscle-specific kinase in myasthenia gravis. *Autoimmun. Rev.* 2013; 12: 912–7.
74. 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: 826–36.
75. Nabi G., Akhter N., Wahid M. et al. Meta-analysis reveals PTPN22 1858C/T polymorphism confers susceptibility to rheumatoid arthritis in Caucasian but not in Asian population. *J. Autoimmun.* 2016; 49(3): 197–210. doi: 10.3109/08916934.2015.1134514.
76. Notarangelo L.D. Immunodeficiency and Immune Dysregulation Associated with Proximal Defects of T Cell Receptor Signaling. *Curr. Opin. Immunol.* 2014; 10: 97–101. doi: 10.1016/j.coi.2014.10.003
77. O'Neill L.A., Golenbock D., Bowie A.G. The history of Toll-like receptors —redefining innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13: 453–60.
78. Pevzner A., Schoser B., Peters K. et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *Journal of Neurology.* 2011; 259(3): 427–35.
79. Phillips W.D., Vincent A. Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms. *F1000 Faculty Rev.* 2016; 5: 1513. doi: 10.12688/f1000research.8206.1
80. Pierce S.K., Liu W. The tipping points in the initiation of B cell signaling: how small changes make big differences. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10 (11): 767–77.
81. Pot C., Apetoh L. Lione, Kuchroo V.K. Type 1 regulatory T cells (Th1) in autoimmunity. *Seminars in Immunology.* 2011; 23(3): 202–8. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2011.07.005>
82. Provenzano C., Ricciardi R., Scuderi F. et al. PTPN22 and myasthenia gravis: replication in an Italian population and meta-analysis of literature data. *J. Neuromusc. Disord.* 2012; 22(2): 131–8.
83. Punga A.R., Lin S., Oliveri F. et al. Muscle-selective synaptic disassembly and reorganization in MuSK antibody positive MG mice. *Exp. Neurol.* 2011; 230(2): 207–17. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.04.018.

84. Ramanujam R., Pirskanen R., Hammarström L. The CD45 77C/G allele is not associated with myasthenia gravis — a reassessment of the potential role of CD45 in autoimmunity. *BMC Res. Notes*. 2010; 3: 292. doi: 10.1186/1756-0500-3-292
85. Roche J.C., Capablo J.L., Larrad L. et al. Increased serum interleukin-17 levels in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2011; 44: 278–80.
86. Romi F., Suzuki S., Suzuki N. et al. Anti-voltage-gated potassium channel Kv1.4 antibodies in myasthenia gravis. *Journal of Neurology*. 2012; 259(7): 1312–16.
87. Romi F., Suzuki S., Suzuki N. et al. Clinical Characteristics of Patients with Double-Seronegative Myasthenia Gravis and Antibodies to Contactin. *J. Neurol*. 2012; 259: 1312. doi:10.1007/s00415-011-6344-y
88. Sabatos-Peyton C.A., Verhagen J., Wraith D.C. Antigen-specific immunotherapy of autoimmune and allergic diseases. *Curr. Opin. Immunol*. 2010; 22(5): 609–15.
89. Sakaguchi S., Benham H., Cope A.P. et al. T-cell receptor signaling and the pathogenesis of autoimmune arthritis: insights from mouse and man. *Immunol. Cell. Biol*. 2012; 90(3): 277–87. doi: 10.1038/icb.2012.4.
90. Selmi C. Autoimmunity in 2010. *Autoimmun. Rev*. 2011; 10: 725–32.
91. Shen C., Lu Y., Zhang B. et al. Antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 induce myasthenia gravis. *J. Clin. Invest*. 2013; 123: 5190–202.
92. Sheng J.R., Muthusamy T., Prabhakar B.S. et al. GM-CSF-induced regulatory T cells selectively inhibit anti-acetylcholine receptor-specific immune responses in experimental myasthenia gravis. *J. Neuroimmunol*. 2011; 240–241: 65–73.
93. Shin D.S., Jordan A., Basu S. et al. Regulatory T cells suppress CD4+ T cells through NFAT-dependent transcriptional mechanisms. *EMBO Rep*. 2014; 15(9): 991–9.
94. Stanford S.M., Rapini N., Bottini N. Regulation of TCR signalling by tyrosine phosphatases: from immune homeostasis to autoimmunity. *Immunology*. 2012; 137(1): 1–19. doi: 10.1111/j.1365-2567.2012.03591.x
95. Stanford S.M., Bottini N. PTPN22: the archetypal non-HLA autoimmunity gene. *J. Nat. Rev. Rheumatol*. 2014; 10: 602–11. doi:10.1038/nrrheum.2014.109
96. Suh J., Goldstein J.M., Nowak R.J. Clinical characteristics of refractory myasthenia gravis patients. *Yale. J. Biol. Med*. 2013; 86(2): 255–60.
97. Suzuki S., Nagane Y., Suzuki N. Three types of striational antibodies in myasthenia gravis. *Autoimmune Dis*. 2011; 2011: 740583. doi: 10.4061/2011/740583.
98. Tavares N.A.C., Santos M.M.S., Moura R. et al. Association of TNF- α , CTLA4, and PTPN22 polymorphisms with type 1 diabetes and other autoimmune diseases in Brazil. *Genetics and Molecular Research*. 2015; 14 (4): 18936–44. doi:10.4238/2015.December.28.42
99. Thiruppathi M., Rowin J., Jiang Q.L. et al. Functional defect in regulatory T cells in myasthenia gravis. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2012; 1274(1): 68–76. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06840.x
100. Tuzun E., Christadoss P. Complement associated pathogenic mechanisms in myasthenia gravis. *Autoimmun. Rev*. 2013; 12: 904–11. doi: 10.1016/j.autrev.2013.03.003.
101. Uzawa A., Kanai T., Kawaguchi N. et al. Changes in inflammatory cytokine networks in myasthenia gravis. *Sci. Rep*. 2016; 6: 25886–91. doi: 10.1038/srep25886
102. Uzawa A., Kawaguchi N., Kanai T. et al. Relationship between damage-associated molecular patterns and cytokines in myasthenia gravis. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2016; 7(4): 357–60.
103. Uzawa A., Kawaguchi N., Himuro K. et al. Serum cytokine and chemokine profiles in patients with myasthenia gravis. *Clin. Exp. Immunol*. 2014; 176: 232–7.
104. van der Merwe P.A., Dushek O. Mechanisms for T cell receptor triggering. *Nat. Rev*. 2011; 11: 47–55.
105. Vang T., Miletic A.V. Protein tyrosine phosphatases in autoimmunity. *Annu. Rev. Immunol* 2008, 26: 29–55.
106. Verschuuren J.J., Huijbers M.G., Plomp J.J., et al. Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to the acetylcholine receptor, muscle-specific kinase and low-density lipoprotein receptor-related protein 4. *Autoimmun. Rev*. 2013; 12(9): 918–923. 10.1016/j.autrev.2013.03.001
107. Vincent A., Huda S., Cao M. Serological and experimental studies in different forms of myasthenia gravis. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2018 Feb 29; 1413(1): 143–53.
108. Walker L.S. Regulatory T cells overturned: the effectors fight back. *Immunology*. 2009; 126: 466–474.
109. Wang H., Kadlecck T.A., Au-Yeung B.B. et al. ZAP-70: An Essential Kinase in T-cell Signaling. *Perspect Biol*. 2010; 2: 002279.
110. Wang L., Zhang Y., He M. Clinical predictors for the prognosis of myasthenia gravis *BMC Neurol*. 2017; 17: 77. doi: 10.1186/s12883-017-0857-7
111. 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.
112. Weiss A. The right team at the right time to go for a home run: tyrosine kinase activation by the TCR. *Nat. Immunol*. 2010; 11: 101–4.
113. Workman C.J., Szymczak-Workman A.L., Collison L.W. et al. The development and function of regulatory T cells. *Cell. Mol. Life Sci*. 200; 66: 2603–22.
114. Yan Q., Barros T., Visperas P.R. et al. Structural Basis for Activation of ZAP-70 by Phosphorylation of the SH2-Kinase Linker. *Molecular and Cellular Biology*. 2013; 33(11): 2188–2201.
115. Yeha J.-H., Wang S.-H., Chienc P.-J. et al. Changes in serum cytokine levels during plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. *European Journal of Neurology*. 2009; 16: 1318–22. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02729.x
116. Yilmaz V., Oflazer P., Aysal F. et al. B cells produce less IL-10, IL-6 and TNF- α in myasthenia gravis. 2014; 23: 201–7. doi:10.3109/08916934.2014.992517
117. Yilmaz V., Oflazer P., Aysal F. et al. Differential Cytokine Changes in Patients with Myasthenia Gravis with Antibodies against AChR and MuSK. *PLoS ONE*. 2015; 10(4): 1–12.
118. Yumoto N., Kim N., Burden S.J. Lrp4 is a retrograde signal for presynaptic differentiation at neuromuscular synapses. *Nature*. 2012; 489: 438–42.
119. Zhang B., Shen C., Bealmeas B. et al. Autoantibodies to Agrin in Myasthenia Gravis Patients. *PLoS ONE*. 2014; 9(3): 91816. doi:10.1371/journal.pone.0091816
120. Zielinski C.E., Mele F., Aschenbrenner D. et al. Pathogen-induced human TH17 cells produce IFN- γ or IL-10 and are regulated by IL-1 β . *Nature*. 2012; 484(7395): 514–8. doi: 10.1038/nature10957
121. Zisimopoulou P., Brenner T., Trakas N., Tzartos S.J. Serological diagnostics in myasthenia gravis based on novel assays and recently identified antigens. *Autoimmun Rev*. 2013; 12: 924–30.

A

Статья получена/Article received 13.03.2018 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
15.05.2018 г.