DOI: 10.26693/jmbs05.03.020

УДК 616.438-091:616.8-009.17

*Белозьоров І. В., Проценко О. С., Ремньова Н. О.,
Кудревич О. М., Якименко А. С.*

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ ТА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТИМУСА ПРИ МІАСТЕНІЇ ГРАВІС

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

remnyova@karazin.ua

Опрацьовано та представлено до уваги наукової спільноти інформацію щодо останніх наукових даних світової літератури стосовно патогенезу та морфофункціонального стану тимусів пацієнтів з міастенією гравіс. Міастенія гравіс активно вивчається з 1970 року, особливо після виявлення антитіл проти AChR (автоантитіл до ацетилхолінових рецепторів). Набуту автоімунну міастенію гравіс слід відрізняти від вродженої, яка має подібні клінічні прояви не за рахунок імунопатологічної дисрегуляції, а за рахунок генетичних мутацій. У даному дослідженні термін «міастенія гравіс» відноситься виключно до набутої автоімунної міастенії гравіс. Хоча вроджена міастенія гравіс викликана мутаціями в генах, що кодують компоненти нервово-м'язового синапсу, генетичний внесок в набуту автоімунну міастенію гравіс менш очевидний. В літературі зустрічається кілька згадок про сім'ї з множинними випадками міастенії гравіс, однак, підвищений ризик розвитку міастенії гравіс або інших автоімунних захворювань серед родичів пацієнтів з міастенією гравіс підтримує ідею генетичної схильності, що сприяє підвищеній сприйнятливості до міастенії гравіс. Проведені численними вченими дослідження значно поліпшили наше розуміння етіології, патогенезу, морфології та принципів лікування міастенії гравіс. Були встановлені і детально описані антигенні мішені, розроблена нова класифікація міастенії гравіс, закладені основи для вивчення хемокінової системи, яка відіграє важливу роль в патогенезі міастенії гравіс. Однак, досі не ясно, чому тимектомія відносно ефективна у пацієнтів з лімфофолікулярною гіперплазією тимуса і практично неефективна при його атрофії, або навіть при його нормальному стані. Досі не розроблені чіткі клініко-морфологічні критерії, що дозволяють передбачити подальший курс перебігу захворювання та ефективність тимектомії. Незважаючи на те, що міастенія гравіс є досить рідкісним захворюванням, його інвалідизуючий ефект, який різко знижує якість і тривалість життя пацієнтів, змушує

наукове співтовариство шукати різні шляхи вирішення проблем етіології, патогенезу, морфології та лікування міастенії гравіс.

Ключові слова: тимус, міастенія гравіс, автоімунне захворювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Патологічна анатомія непухлинних змін вилочкової залози у пацієнтів з генералізованою міастенією», номер державної реєстрації НДР: 0117U004837, та фінансується згідно з планом цього НДР. Фінансової підтримки з боку компаній-виробників медичного інструментарію і лікарських препаратів автори не отримували.

Вступ. Міастенія гравіс (МГ) – це хронічне В-клітинно-опосередковане Т-клітинно-залежне автоімунне захворювання, яке характеризується порушенням нервово-м'язової передачі за рахунок наявності специфічних автоантитіл до ацетилхолінових рецепторів (AChR) на постсинаптичній мембрані скелетних м'язів [1]. Характерною особливістю МГ є патологічна слабкість скелетних м'язів. У більш ніж 50% випадків, початковими симптомами МГ є опущення повік (птоз) і двоїння в очах (диплопія). У 15% випадків МГ обмежується тільки очними м'язами (так звана очна форма МГ, частіше у чоловіків старше 40 років), а в інших випадках розвивається генералізована м'язова слабкість, яка зачіпає жувальні, ковтальні, мовні м'язи, а також м'язи шиї, кінцівок і тулуба [2]. Незважаючи на те, що МГ є рідкісним захворюванням, показник його поширеності прогресивно підвищується, що, швидше за все, пов'язано з поліпшенням його діагностики [3]. МГ реєструється у пацієнтів будь-якої раси, будь-якого віку і будь-якої статі [4].

Метою дослідження було опрацювання та представлення до уваги наукової спільноти інформації щодо останніх наукових даних світової літератури стосовно патогенезу та морфофункціонального стану тимусів пацієнтів з міастенією гравіс.

Генетична схильність до міастенії гравіс. Набуту автоімунну МГ слід відрізняти від вродженої, яка має подібні клінічні прояви не за рахунок імунопатологічної дисрегуляції, а за рахунок генетичних мутацій. У даному дослідженні термін «МГ» відноситься виключно до набутої автоімунної МГ.

Хоча вроджена МГ викликана мутаціями в генах, що кодують компоненти нервово-м'язового синапсу, генетичний внесок в набуту автоімунну МГ менш очевидний. В літературі зустрічається кілька згадок про сім'ї з множинними випадками МГ, однак, підвищений ризик розвитку МГ або інших автоімунних захворювань серед родичів пацієнтів з МГ підтримує ідею генетичної схильності, що сприяє підвищеній сприйнятливості до МГ [5].

Дослідження, які порівнюють геном контрольної групи та пацієнтів з МГ, які не мали в родині випадків захворювання МГ, дозволили ідентифікувати варіації генів, які пов'язані з МГ. Серед аналізованих генетичних факторів, найбільш показовим є головний комплекс гістосумісності (МНС) [6]. Був виявлений взаємозв'язок між HLA-B8 (I клас МНС) і HLA-DR3 (II клас МНС), які були пов'язані з лімфофолікулярною гіперплазією тимуса і раннім початком МГ, в той час як HLA-DR2-B7 був пов'язаний з пізнім початком МГ [7, 8]. Також було виявлено, що HLA-DR14-DQ5 був пов'язаний з MuSK МГ пацієнтами [9].

Інші гени, пов'язані з МГ, включають в себе гени, що кодують RPTN22 (клітинна тирозинфосфатаза 22), CTLA-4 (цитотоксичний Т-лімфоцитарний антиген 4), IL-1 β , IL-10, TNF- α і IFN- γ [10].

Також, був виявлений взаємозв'язок пацієнтів з AChR МГ та TCF19 (транскрипційний фактор 19). TCF19 бере участь в проліферації і диференціюванні про-В і пре-В лімфоцитів, тому він високо експресується в клітинах гермінативних центрів (GC) [11, 12].

Патогенетичні механізми розвитку міастенії гравіс. Зміни в нервово-м'язовому синапсі у пацієнтів з МГ включають в себе розширення синаптичної щілини, зменшення кількості AChR і сплюснення постсинаптичної мембрани – так зване порушення архітекτονіки синапсу. Ці зміни розвиваються за рахунок постійних автоімунних атак на постсинаптичну мембрану. Залежно від специфіки автоантитіл, що беруть участь в автоімунній атаці, МГ можна умовно розділити на 3 категорії: AChR МГ, MuSK МГ і Серонегативна МГ [13].

AChR міастенія гравіс. У 85% пацієнтів з МГ виявляються автореактивні антитіла проти AChR, розташованих на постсинаптичній мембрані м'язової клітини. Ці антитіла представлені різними підкласами IgG, а їхньою таргетною структурою є екстрацелюлярна частина α -субодиниці AChR, що

зветься MIR – головний імуногенний регіон (Main Immunogenic Region) [14]. Втім, у пацієнтів з МГ виявляються анти-AChR антитіла і до інших частин α -субодиниці AChR [15].

Зв'язування автоантитіл з AChR призводить до: 1) прискорення деградації та інтерналізації AChR (антигенна модуляція); 2) блокаді майданчиків зв'язування для ACh; 3) зв'язування та активації комплексу на поверхні постсинаптичної мембрани [16, 17, 18]. Деякі автори вказують на те, що активація комплексу призводить до лізису постсинаптичної м'язової мембрани і це є основною причиною втрати AChR [17]. Також, експерименти на щурах показали, що блокування комплексу запобігає виникненню експериментальної МГ у тварин [17]. Більш того, інтерлейкін-12-дефіцитні миші (IL-12), у яких недостатньо синтезуються компоненти зв'язуючі антитіла, мали мінімальні симптоми МГ після імунізації до AChR, незважаючи на досить високий рівень продукції анти-AChR антитіл [19].

Титр антитіл проти AChR в сироватці крові може не корелювати зі ступенем тяжкості МГ [20]. У AChR МГ пацієнтів з тимомом також виявляються антитіла проти титину, а в 50% випадків – антитіла проти ріанодинового рецептора, причому, вони обидва є компонентами поперечносмугастих м'язів [21]. Серед пацієнтів з AChR МГ, особливо з раннім початком, переважають жінки по відношенню до чоловіків – 3:1 [9].

MuSK міастенія гравіс. У 5% пацієнтів з МГ виявляються автореактивні антитіла проти MuSK. MuSK є тирозинкіназою, яка відіграє провідну роль в кластеризації AChR та інших постсинаптичних компонентів нервово-м'язового синапсу. Експерименти з MuSK-нокаутними мишами показали, що переривання процесу кластеризації призводить до порушення передачі в нервово-м'язовому синапсі [22]. Антитіла проти MuSK частково є IgG1, але в основному це IgG4 і, на відміну від AChR МГ пацієнтів, титри цих антитіл корелюють зі ступенем тяжкості захворювання [23, 24].

85% пацієнтів з MuSK МГ – це жінки віком до 40 років. В цілому, пацієнти з MuSK МГ мають такі ж клінічні прояви, як і пацієнти з AChR МГ, проте, м'язова слабкість, як правило, більш виражена, а часті м'язові кризи виникають саме на ранній стадії захворювання. Що стосується лікування, пацієнти з MuSK МГ відрізняються від пацієнтів з AChR МГ низькою реакцією на інгібітори ацетилхолінестерази, необхідністю проведення більш агресивної імуносупресивної терапії та низьким рівнем ремісій [25, 26].

Серонегативна міастенія гравіс. Серонегативними пацієнтами є пацієнти, у яких в сироватці крові не виявляються автоантитіла проти AChR і

MuSK. Клінічні дані в літературі стосовно серонегативних пацієнтів показують значну гетерогенність в цій групі [27]. Вік початку захворювання варіюється від 1 до 83 років без будь-якого очевидного переважання у жінок. Багато серонегативних пацієнтів мають ураження очних м'язів і м'язів кінцівок, в той час як бульбарні й респіраторні м'язи у них уражаються рідко, а перебіг захворювання досить легкий в порівнянні з AChR МГ і MuSK МГ. Клінічні прояви серонегативної МГ, в цілому, нагадують такі прояви при AChR МГ, а лікування, запропоноване таким пацієнтам, таке ж саме, як і для AChR МГ пацієнтів [28].

Раніше була висловлена гіпотеза про те, що серонегативні пацієнти мають антитіла проти AChR, які не виявляються рутинними тестами за рахунок їхнього низького титру в сироватці або низької афінності рецепторів. Експерименти щодо зв'язування антитіл від серонегативних пацієнтів з агрегатами AChR *in vitro* продемонстрували, що у 2/3 серонегативних пацієнтів дійсно була низька афінність анти-AChR антитіл в сироватці крові [29].

Нещодавно була ідентифікована молекула LRP4, яка бере участь в кластеризації AChR, і вона була ідентифікована як таргетна структура для автоантитіл у деяких серонегативних пацієнтів з МГ [24, 30, 31]. Nihuchi та співавторами був розроблений метод імунопреципітації люциферазирепортера (LUCIP), в якому люмінесцентна люцифераза *Sorceroda Gaussia* зв'язується з LRP4 для виявлення зв'язування анти-LRP4 антитіл. Ці антитіла є IgG1, які блокують взаємодію між LRP4 та його лігандом агніном. У цьому дослідженні анти-LRP4 антитіла були виявлені у 3 з 28 пацієнтів з MuSK МГ [30]. Pevzner і співавтори показали, що сироватки 50% серонегативних пацієнтів специфічно зв'язувалися з клітинами, трансфектованими людським LRP4 [31].

Гіперплазія тимуса при міастенії гравіс. Гіперплазія тимуса підрозділяється на два типи: справжня і лімфофолікулярна [32].

Справжня гіперплазія тимуса проявляється його симетричним дифузним збільшенням за рахунок одночасної гіперплазії як коркового, так і мозкового шарів зі збереженням нормальної структури і гістоархітеконики. Справжня гіперплазія тимуса може розвиватися при хворобі Грейвса, акромегалії (за рахунок підвищення рівня соматотропного гормону), парціальній еритроцитарній аплазії кісткового мозку, а також після хіміотерапії, опромінення та лікування кортикостероїдами. У таких випадках тимус спочатку може атрофуватися, а потім «регенерувати» до ще більших розмірів, ніж він був спочатку. Цей феномен частіше зустрічається у дітей і молодих людей.

Лімфофолікулярна гіперплазія тимуса характеризується хронічним запаленням та ектопічною присутністю гермінативних центрів (GC) [33], що є відмінною рисою МГ. Лімфофолікулярна гіперплазія також може виявлятися у пацієнтів з іншими аутоімунними захворюваннями, такими як розсіяний склероз, ревматоїдний артрит і хвороба Грейвса [33]. У таких випадках, на відміну від МГ, поява GC відбувається швидше за все за рахунок вторинної, а не первинної активації тимуса [34].

У 75% пацієнтів з МГ виявляються морфологічні та функціональні аномалії тимуса, а сам він є місцем продукції значної кількості антитіл. У 80% пацієнтів з МГ (чоловіків старше 50 років і жінок старше 60 років) розвивається тимомма. У молодих пацієнтів з МГ у віці до 40 років, частіше зустрічається лімфофолікулярна гіперплазія тимуса. Гіперпластичні тимуси асоціюються з високим рівнем антитіл проти AChR в сироватці крові, тоді як інволютивні тимуси, навпаки, асоціюються з низьким [35].

Незважаючи на те, що епітеліальна архітектура гіперпластичного тимуса зберігається з чітко помітними мозковим і кірковим шарами, його структура зазвичай змінюється. Гіперпластичний тимус при МГ характеризується не тільки наявністю в ньому ектопічних GC, а й активним ангиогенезом, який проявляється наявністю великої кількості високоендотеліальних венул (BEB) і лімфатичних судин [36].

На клітинному рівні зміни в гіперпластичному тимусі при МГ зачіпають епітеліальні клітини тимуса (EKT), лімфоцити і антиген-презентуючі клітини (APCs), які секретують запальні цитокини і хемокини. Ці зміни супроводжуються порушеннями структури позаклітинного матриксу, включаючи появу незвичайної для тимуса сполучної стромы, яка містить колаген I, III і IV типів, а також ламінін і фібронектин. Базальні мембрани гіперпластичного тимуса мають переривчасту структуру, що відрізняється від безперервної структури базальних мембран нормального тимуса. Цікаво, що всі ці аномалії виявляються в безпосередній близькості від GC. Вище описані зміни тимуса характерні тільки для пацієнтів з AChR МГ і серонегативною МГ. Тимуси пацієнтів з MuSK МГ не мають подібних змін і, швидше за все, не беруть участі в патогенезі цього типу МГ [37].

Лімфоцитарна інфільтрація та розвиток ектопічних GC в тимусі при міастенії гравіс. Однією з основних особливостей тимуса при МГ є наявність В-лімфоцитів, які формують GC [38]. Ці центри зазвичай виявляються в периферичних лімфатичних вузлах або в хронічно запалених тканинах і є місцем інтенсивної проліферації, диференціювання та

селекції В-лімфоцитів. Ектопічні GC в тимусі пацієнтів з МГ містять гетерогенну популяцію В-лімфоцитів, включаючи наївні та циркулюючі В-клітини пам'яті, які піддаються клональній проліферації та соматичній гіпермутації [39].

Транскриптомний аналіз підтверджує інфільтрацію і поліклональність В-лімфоцитів в тимусі пацієнтів з МГ [40]. Очищені інтратимічні В-лімфоцити з тимуса пацієнтів з МГ експресують маркери активації, такі як CD₂₃, CD₂₅, B8.7, а також спонтанно секретують IgG і антитіла проти AChR *in vitro*. Антитіла проти AChR розрізняються згідно їх здатності розпізнавати епітопи і це дозволяє припустити, що вони продукуються різними клонами AChR-специфічних В-лімфоцитів [39]. Виживання В-лімфоцитів підтримується В-клітинними факторами, такими як BAFF і APRIL, які у пацієнтів з МГ в основному продукуються тимічними макрофагами [41].

Також, необхідно відзначити, що ектопічні GC, які формуються в тимусі, пов'язані перш за все з AChR МГ, а не з MuSK МГ [42]. Пацієнти з лімфофолікулярною гіперплазією тимуса зазвичай мають підвищений титр антитіл проти AChR в сироватці крові, оскільки у цих пацієнтів тимус є одним з основних місць продукції антитіл проти AChR. Більш того, В-лімфоцити в тимусах таких пацієнтів вже активовані і не вимагають додаткової активації для подальшої продукції антитіл проти AChR [43].

У пацієнтів з МГ тимічні GC чутливі до кортикостероїдної терапії. Також, GC іноді виявляються в тимусах здорових людей, але їхня кількість і розміри дуже малі в порівнянні з GC пацієнтів з МГ, які не отримували кортикостероїди [44].

Аналогічні GC були описані в запалених тканинах у пацієнтів з іншими аутоімунними захворюваннями, наприклад, в слинних залозах у пацієнтів з хворобою Шегрена, в цитоподібній залозі у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом, в суглобах у пацієнтів з ревматоїдним артритом і в мозкових оболонках у пацієнтів із вторинним прогресуючим розсіяним склерозом. Таким чином тимус, напевно, є запаленою тканиною у пацієнтів з AChR МГ [43, 45].

Ангіогенез в тимусі при міастенії гравіс. Батьма авторами тимус пацієнтів з МГ був описаний як зона активного ангіогенезу з патологічним розвитком ВЕВ і лімфатичних судин [46]. У нормі, ВЕВ і лімфатичні судини виявляються у вторинних лімфоїдних органах, де вони регулюють надходження лімфоцитів і дендритних клітин (ДК) [47]. ВЕВ морфологічно відрізняються від нормальних венул за рахунок наявності в них великих і широких ендотеліальних клітин, і товстої базальної мембрани [48]. Точний механізм диференціювання і проліферації ВЕВ невідомий, хоча дослідження на мишах показали, що в цьому процесі може брати

участь лімфотоксична сигнальна система. В умовах патології, ВЕВ можуть з'являтися в хронічно запалених тканинах, де вони асоційовані з запальною інфільтрацією і утворенням лімфоїдних агрегатів. Критичним фактором, який регулює інтенсивність запальної інфільтрації, є взаємодія між хемокінами та їхніми рецепторами [49].

Порушення диференціювання Т-лімфоцитів в тимусі при міастенії гравіс. Як згадувалося раніше, антитіла проти AChR являють собою різні ізоформи IgG. Вочевидь, у пацієнтів з МГ поява певного ізоформу IgG залежить від CD₄⁺ Т-хелперів, точніше від AChR-специфічних Т-хелперів. Роль Т-лімфоцитів при МГ вперше була виявлена при експериментах на щурах, які показали, що аутоімунна відповідь при МГ обумовлена не тільки антитілами проти AChR, але й автореактивними Т-лімфоцитами [50, 51, 52].

Дослідження тимічних Т-лімфоцитів показали, що у пацієнтів з МГ більше Т-клітинних клонів з V β 8 і V β 5.1 сплайсинг варіантами рецепторів Т-лімфоцитів. V β 5.1 Т-лімфоцити переважали навколо і всередині GC [53]. Миші лінії SCID (severe combined immunodeficiency), яким були прищеплені експланти тимуса, не виявляли ознак патології, якщо V β 5.1 Т-лімфоцити були заблоковані або видалені. Це вказує на провідну роль цих Т-лімфоцитів в контролі патогенних аутоантитіл при МГ [54]. Активовані тимічні Т-лімфоцити при МГ проявляли підвищену чутливість до IL-2 і надекспресію Fas, апоптоз-індукуючого рецептора та маркера активації, інтенсивність експресії якого корелює з титрами антитіл проти AChR [55].

Було виявлено, що крім CD₄ ефекторних Т-лімфоцитів, в патогенезі МГ беруть участь і CD₄⁺CD₂₅⁺ регуляторні Т-лімфоцити, які, ймовірно, відіграють роль у появі та підтримці МГ. Хоча кількість регуляторних Т-лімфоцитів в тимусі при МГ нормальна [56], вони виявляють певний функціональний дефект, який характеризується високим рівнем їх проліферації у відповідь на мітогенну стимуляцію і порушення супресорної активності [57]. За рахунок високої експресії Fas регуляторними Т-лімфоцитами при МГ, вони можуть представляти рециркулюючі клітини з фенотипом пам'яті [37, 58].

Антигенпрезентуючі клітини (макрофаги та дендритні клітини) в тимусі при міастенії гравіс. Хоча участь тимічних ДК в патогенезі МГ ніколи не була точно досліджена, деякими авторами було описано факт підвищення кількості ДК в мозковому шарі тимуса [59] та їхню локалізацію переважно навколо кровоносних судин і GC [60]. У цих же самих зонах тимуса виявляються й макрофаги у великій кількості, але за винятком секреції підтримуючих факторів для В-лімфоцитів, таких як APRIL і

BAFF, їхня точна функція незрозуміла [61]. Також, макрофаги можуть брати участь в інтратимичній сенсibiliзації шляхом подання AChR, захоплених з апоптозних ЕКТ та міоїдних клітин.

Епітеліальні клітини тимуса при міастенії гравіс. Багатьма авторами відзначено, що медулярні ЕКТ (мЕКТ) пацієнтів з МГ продукують велику кількість різних цитокінів та хемокинів, таких як TGF- β , IL -1, IL-6, CCL5 (RANTES), CXCL13 та IFN-I [37, 62, 63, 64, 65], а отже, вони можуть працювати на різних рівнях диференціювання Т-лімфоцитів, виконуючи модулюючі функції:

- а) як згадувалося раніше, ЕКТ (а особливо мЕКТ), мають вирішальне значення для встановлення центральної толерантності, експресуючи і представляючи велику групу TSA (наприклад, субодиниці AChR) Т-лімфоцитів. Порушення цього процесу може призвести до виживання автореактивних Т-лімфоцитів, призводячи до розвитку аутоімунних захворювань [7];
- б) мЕКТ, імовірно, також грають роль в праймінгу Т- і В-лімфоцитів, презентуючи AChR. Досі залишається нез'ясованим факт, чи проводиться праймінг безпосередньо мЕКТ або він проводиться за допомогою перехресного представлення ДК. Нещодавно було продемонстровано, що ЕКТ пацієнтів з МГ з гіперплазією тимуса мають ектопічні рецептори до комплементу та його регуляторів, що вказує на те, що вони піддаються атаці комплементу. Зокрема, були виявлені C5a рецептори, депозити компонентів комплементу CD3b і експресія регулятора комплементу CD59. На підставі цього було висунуто припущення, що Т-хелперам були представлені субодиниці AChR, які експресують мЕКТ, з подальшою стимуляцією В-лімфоцитів і швидкою продукцією антитіл проти цих субодиниць. Слідом за цим, згадані антитіла атакують сусідні ЕКТ і AChR-експресуючі міоїдні клітини, що призводить до активації APCs, запалення, комплемент-опосередкованого пошкодження тимуса і появи GC [66].

Міоїдні клітини тимуса при міастенії гравіс.

На відміну від мЕКТ, які мають низький рівень експресії субодиниць AChR, міоїдні клітини мають високий рівень експресії цих субодиниць [67]. Таким чином, міоїдні клітини є основним джерелом презентації AChR в тимусі. У пацієнтів з МГ міоїдні клітини виявляються у великій кількості всередині або навколо GC [68]. Оскільки міоїдні клітини негативні для II класу MHC, вони, імовірно, не здатні до самостійної презентації антигену, проте можливо, що APCs (такі як ДК), які часто розташовуються навколо міоїдних клітин, захоплюють AChR, що вивільняється при їх апоптозі, а потім перехресно представляють його лімфоцитам [69]. Міоїдні кліти-

ни тимуса у пацієнтів з МГ особливо чутливі до комплементу, оскільки вони експресують маркери ранніх регуляторів комплементу, такі як CD₅₅, CD₄₆, CR1 і CD₅₉. Також виявлено, що міоїдні клітини навколо GC є позитивними для компонентів комплементу C1q, C3b і C9, що передбачає можливе пошкодження системою комплементу і сприяє утворенню GC і диверсифікації аутоантитіл [66].

Маркери запалення тимуса при міастенії гравіс. Транскриптомні дослідження тимусів пацієнтів з МГ продемонстрували наявність низки запальних маркерів. Хоча прямої гіперекспресії інтерферонів (IFNs) виявлено не було [40, 70], проте була виявлена активація генів, контрольованих IFN-I (IFN- α та IFN- β) та IFN-II (IFN- γ) [71, 37]. Також було продемонстровано позитивний ефект кортикостероїдів на IFN-I індукуючі гени (але не на IFN-II гени), що вказує на те, що кортикостероїди можуть впливати на сигнальну систему IFN-I і знижувати інтенсивність запалення тимуса [37].

IFN-I секритується кількома типами клітин в якості антивірусного механізму захисту. Вірусні інфекції часто супроводжуються таким станом як аутоімунність. Деякі пацієнти з МГ пов'язують початок свого захворювання з вірусною інфекцією [72, 73]. Подальші дослідження виявили сліди вірусу Epstein-Barr у невеликій кількості пацієнтів з МГ, однак релевантність цих результатів залишається дискусійною [74, 75, 76]. Іншими ознаками вірусної інфекції в тимусі у пацієнтів з МГ є порушення активності натуральних кілерів [77] і підвищення регуляції Toll-подібних рецепторів (TLR), які розпізнають патоген-асоційовані молекули [78]. Вірусна інфекція може або викликати локальне запалення в тимусі, опосередковуючи таким чином аутоантигенну сенсibiliзацію, або активуючи В- і Т-лімфоцити за рахунок подібності між вірусними антигенами та аутоантигенами (молекулярна мімікрія).

Також було виявлено, що IFN-II сильно індукуює експресію субодиниці AChR в ЕКТ і міоїдних клітинах, особливо AChR- α . Цей ефект посилювався при одночасному впливі IFN-II та фактора некрозу пухлини- α (TNF- α). У IFN-II нокаутних мишей рівень AChR знижувався в тимусі, але не в м'язах, що вказує на те, що прозапальні цитокіни впливають на рівень експресії AChR в тимусі і, отже, можуть брати участь в початкових стадіях аутосенсibiliзації [71].

Патологічна роль хемокинів при міастенії гравіс. Повсюдна поширеність хемокинів вимагає точного і чітко узгодженого механізму роботи цієї системи. Оскільки хемокіни регулюють міграцію імунних клітин, порушення роботи хемокинової системи може мати серйозні наслідки, такі як розвиток різних аутоімунних та онкологічних захворювань [79, 80].

Порушення експресії хемокинів та їхніх рецепторів було описано на тваринних моделях системного червоного вовчака, цукрового діабету 1-го типу і ревматоїдного артриту [81, 82, 83]. На мишах і щурячих моделях розсіяного склерозу, рівень мРНК для різних хемокинів (CCL1, CCL2, CCL3, CCL4, CXCL10 і CXCL12) корелював зі ступенем тяжкості захворювання [84]. Відповідно до отриманих даних на тваринних моделях, клінічні дослідження пацієнтів з автоімунними захворюваннями, що супроводжуються хронічним запаленням з лімфоцитарною інфільтрацією, також продемонстрували дисрегуляцію хемокинів та їхніх рецепторів. Наприклад, в слинних залозах пацієнтів з синдромом Шегрена експресія ліганд хемокинів CXCL13 і CCL21 асоціюється з наявністю ектопічних лімфоїдних фолікулів [85]. Для ревматоїдного артриту і системного червоного вовчака було запропоновано вважати хемокини CXCL9 (для ревматоїдного артриту) і CXCL10 (для системного червоного вовчака) маркерами активності захворювання, оскільки їхні рівні корелювали зі ступенем тяжкості захворювання [86, 87].

Дані транскриптомного аналізу, а також дані досліджень хемокинової системи екстрактів тимусів пацієнтів з МГ показали підвищену експресію хемокинів в тимусі, особливо у пацієнтів зі значною гіперплазією тимуса.

CXCL13 та CXCR5. Дослідження показали, що ліганд CXCL13 гіперекспресується в тимусі пацієнтів з МГ при всіх її підтипах, включаючи пацієнтів з серонегативною МГ і пацієнтів з AChR МГ, що мають різну ступінь вираженості гіперплазії тимуса [38]. Відповідальними за гіперпродукцію CXCL13 в тимусі вважаються ЕКТ. При лікуванні кортикостероїдами, які пригнічують функціональну активність ЕКТ, рівень хемокинів CXCL13 нормалізувався. Дослідження *in vitro* показали, що екстракти тимуса пацієнтів з МГ мали сильний хемоаттрактантний ефект на В-лімфоцити. Цей ефект знижувався при введенні анти-CXCL13 антитіл або екстрактів тимусу від пацієнтів, які отримували кортикостероїди. Ці дані свідчать про те, що надлишок CXCL13 в тимусі може бути причиною інфільтрації тимуса В-лімфоцитами і формування GC. Також, в сироватці крові пацієнтів з МГ було виявлено підвищений рівень CXCL13, який значно падав після лікування кортикостероїдами або тимектомії, і це корелювало з клінічним поліпшенням [88].

Також, в крові пацієнтів з МГ було виявлено підвищену кількість фолікулярних Т-хелперів, що експресують рецептор CXCR5 до хемокину CXCL13 і це корелювало зі ступенем тяжкості захворювання. Після лікування кортикостероїдами або тимектомії, їхня кількість поступово знижувалася до нор-

мальних значень. Тому, Saito і співавтори запропонували використовувати кількість CXCR5⁺ CD4⁺ Т-лімфоцитів в сироватці крові пацієнтів з МГ в якості маркера для оцінки ступеня тяжкості захворювання [89].

CCL21/CCL19 та CCR7. Окрім його ролі в тимопоезі, хемокин CCL21 пов'язаний з утворенням GC. Тому, не дивно, що гіперпластичні тимуси пацієнтів з МГ характеризуються гіперекспресією CCL21 [40]. Berrih-Aknin і співавтори виявили, що CCL21 був розташований на ендотелії лімфатичних судин [46], а отже він може служити в якості хемоаттрактанта для Т- і В-лімфоцитів [40].

CCL21 виявляється також навколо екстраламблярних кровоносних судин – місцях скупчення ДК клітин, що експресують CD44^{high}. Було висловлено припущення, що CD44⁺ ДК мігрують в гіперпластичний тимус через судини за допомогою CCL21-залежного механізму. Вважається, що ці ДК беруть участь в праймінгу автореактивних Т-лімфоцитів, представляючи автоантигени, такі як AChR [60].

Поряд з CCL21, в гіперпластичному тимусі виявлялася підвищена експресія CCL19, однак, його функція остаточно не вивчена [46].

CXCL10 та CXCR3. Хемокин CXCL10 регулює активацію і міграцію активованих Т-лімфоцитів, еозинофілів, моноцитів і натуральних кілерів шляхом зв'язування з рецептором CXCR3 на їхній поверхні. Рівень CXCL10 часто підвищується при автоімунних захворюваннях, що призводить до рекрутування клітин в зону запалення [90]. У щурів моделі EAMG (Experimental Autoimmune Myasthenia Gravis) в лімфатичних вузлах і м'язах виявлялася гіперекспресія CXCL10, CXCR3, а також інших цитокінів, які індукують продукцію CXCL10 [91]. Актуальність цих результатів була підтверджена аналогічними спостереженнями у пацієнтів з МГ, у яких також спостерігалось значне підвищення CXCL10 і CXCR3 в м'язах і тимусі. В крові пацієнтів з МГ, рецептор CXCR3 був підвищений на поверхні CD4⁺ Т-лімфоцитів, що передбачає можливість підвищеної рекрутизації цих клітин з периферії [92]. Щоб перевірити можливість використання CXCL10 як терапевтичної мішені, Feferman і співавтори використовували антагоністи CXCR3 і антитіла, які блокують специфічне зв'язування CXCL10 з CXCR3. Обидва методи лікування переконливо показали свою ефективність, зменшуючи AChR-специфічну імунну відповідь і полегшуючи клінічні прояви МГ [93].

CCL5 та CCR1/CCR3/CCR5. CCL5 є хемокином, що впливає на Т-лімфоцити, еозинофіли і базофіли за допомогою зв'язування з рецепторами CCR1, CCR3 і CCR5 на поверхні цих клітин. Оскільки у пацієнтів з МГ в гіперпластичному тимусі зареєстровано підвищення рівня CCL5, можна припустити,

що він також залучений в патогенез цього захворювання. Багато дослідників виявили, що ЕКТ у пацієнтів з МГ експресують CCL5 і це вказує на те, що ЕКТ модулюють інтенсивність міграції периферичних Т-лімфоцитів. Експресія рецептора CCR1 була значно підвищена на CD₄ і CD₈ Т-лімфоцитах, а після проведеної кортикостероїдної терапії відзначено її зниження, що також вказує на важливу роль CCL5 / CCR1 в патогенезі МГ [92].

CCL2 та CCR2/CCR4. Хемокин CCL2 експресується в зонах пошкодження тканин і рекрутує моноцити, ДК, натуральні кілери і Т-лімфоцити [94]. CCL2, вочевидь, також бере участь в патогенезі МГ, оскільки була виявлена його гіперекспресія в лімфоїдних органах і м'язах щурів моделі EAMG [95, 96]. У вторинних лімфоїдних органах, CCL2 впливає на розвиток автореактивних Th17-лімфоцитів, що також може вказувати на залученість цього хемокину до патогенезу МГ [95].

Тимектомія та її ефект при міастенії гравіс. У пацієнтів з лімфофолікулярною гіперплазією тимуса тимектомія може кардинально змінити курс захворювання, знизивши ступінь тяжкості МГ або забезпечуючи стійку ремісію у значної кількості пацієнтів [97]. Найкращі результати досягаються у пацієнтів з різко вираженою гіперплазією тимуса, якщо тимектомія виконана в найкоротші терміни після появи симптомів захворювання [98, 99]. Таким чином, рання тимектомія, вочевидь, швидко видаляє основне місце продукції антитіл проти AChR, а також призводить до швидкого зниження рівня цих антитіл в сироватці крові, що корелюють з «видаленням» В-лімфоцитів, які перебували в тимусі пацієнтів з МГ до тимектомії [100, 101].

Однак, зниження рівня антитіл проти AChR, яке спостерігається після тимектомії, може бути тимча-

совим [102]. Це вказує на те, що довгоживучі плазматичні клітини, які були «навічені» в тимусі, мігрували на периферію і продовжують продукувати антитіла проти AChR.

Переваги тимектомії, в порівнянні з іншими видами терапії, активно обговорюються в останні роки на різних наукових майданчиках. В першому десятилітті ХХІ століття було заплановано масштабне рандомізоване клінічне випробування, яке має прояснити остаточну бенефіціарну роль тимектомії, як одного з основних методів лікування МГ [103]. Зарахування пацієнтів на випробування закінчилося наприкінці 2012 року, але його результати ще не опубліковані.

Заключення та перспективи подальших досліджень. Таким чином, МГ активно вивчається з 1970 року, особливо після виявлення антитіл проти AChR. Проведені численними вченими дослідження значно поліпшили наше розуміння етіології, патогенезу, морфології та принципів лікування МГ. Були встановлені і детально описані антигенні мішені, розроблена нова класифікація МГ, закладені основи для вивчення хемокинової системи, яка відіграє важливу роль в патогенезі МГ. Однак, досі не ясно, чому тимектомія відносно ефективна у пацієнтів з лімфофолікулярною гіперплазією тимуса і практично неефективна при його атрофії, або навіть при його нормальному стані. Досі не розроблені чіткі клініко-морфологічні критерії, що дозволяють передбачити подальший курс перебігу захворювання та ефективність тимектомії. Незважаючи на те, що МГ є досить рідкісним захворюванням, його інвалідизуючий ефект, який різко знижує якість і тривалість життя пацієнтів, змушує наукове співтовариство шукати різні шляхи вирішення проблем етіології, патогенезу, морфології та лікування МГ.

References

1. Mantegazza R, Cordiglieri C, Consonni A, Baggi F. Animal models of myasthenia gravis: utility and limitations. *IJGM*. 2016 Mar; 9: 53-64. DOI: 10.2147/IJGM.S88552
2. Bardakov SN, Zhyvolupov SA, Rasydov NA. Ymmunologicheskaya y klynycheskaya heterogennost myastenyy. *Vestnyk rossiyskoy voenno-meditsynskoy akademii*. 2016; 1(53): 154-64. [Russian]
3. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol*. 2010 Dec; 10(1): 46. DOI: 10.1186/1471-2377-10-46
4. Lykhachev SA, Kulykova SL, Astapenko AV. Epydemyologyya myastenyy v Respublyke Belarus. *Zhurnal nevrologyy y psykhyatryy ym SS Korsakova*. 2014; 114(1): 54-7. [Russian]
5. Ramanujam R, Pirskanen R, Ramanujam S, Hammarström L. Utilizing Twins Concordance Rates to Infer the Predisposition to Myasthenia Gravis. *Twin Res Hum Genet*. 2011 Apr 1; 14(2): 129-36. DOI: 10.1375/twin.14.2.129
6. Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthenia gravis: A comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *Journal of Autoimmunity*. 2014 Aug; 52: 90-100. DOI: 10.1016/j.jaut.2013.12.011
7. Giraud M, Vandiedonck C, Garchon H-J. Genetic Factors in Autoimmune Myasthenia Gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008 Jun; 1132(1): 180-92. DOI: 10.1196/annals.1405.027
8. Bubnova LN, Pavlova YE, Baranov VV, Zhulev NM. Znachenye ymmunogeneticheskoy predispozitsionnosti dlya kharaktera techenyya myastenyy gravys. *Meditsynskaya ymmunologyya*. 2009; 11(6): 549-56. [Russian]
9. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *The Lancet Neurology*. 2009 May; 8(5): 475-90. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70063-8

10. Avidan N, Le Panse R, Berrih-Aknin S, Miller A. Genetic basis of myasthenia gravis – A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*. 2014 Aug; 52: 146–53. DOI: 10.1016/j.jaut.2013.12.001
11. Gregersen PK, Kosoy R, Lee AT, Lamb J, Sussman J, McKee D, et al. Risk for myasthenia gravis maps to a 151 Pro→Ala change in TNIP1 and to human leukocyte antigen-B*08. *Ann Neurol*. 2012 Dec; 72(6): 927–35. DOI: 10.1002/ana.23691
12. Hystad ME, Myklebust JH, Bo TH, Sivertsen EA, Rian E, Forfang L, et al. Characterization of early stages of human B cell development by gene expression profiling. *J Immunol*. 2007; 179: 3662e71.
13. Shkolnyk VM, Kalbus AY, Baranenko AN, Pogorelov AV. Myastenyya: sovremennyye podkhody k dyagnostyke y lechenyyu. *Ukrayinskyy nevrologichnyy zhurnal*. 2014; 2: 12–7. [Russian]
14. *Nevrologyya: natsionalnoe rukovodstvo*. Ed by EY Guseva, AN Konovalova, VY Skvortsovoy, AB Gekht. M: GEOTAR-Media; 2010. 1040 s. [Russian]
15. Lang B, Willcox N. Autoantibodies in neuromuscular autoimmune disorders. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2006 Mar; 2(2): 293–307. DOI: 10.1586/1744666X.2.2.293
16. Le Panse R, Berrih-Aknin S. Autoimmune myasthenia gravis: autoantibody mechanisms and new developments on immune regulation. *Current Opinion in Neurology*. 2013 Oct; 26(5): 569–76. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328364d6cd
17. Tüzün E, Christadoss P. Complement associated pathogenic mechanisms in myasthenia gravis. *Autoimmunity Reviews*. 2013 Jul; 12(9): 904–11. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.03.003
18. Verschuuren JJGM, Huijbers MG, Plomp JJ, Niks EH, Molenaar PC, Martinez-Martinez P, et al. Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to the acetylcholine receptor, muscle-specific kinase and low-density lipoprotein receptor-related protein 4. *Autoimmunity Reviews*. 2013 Jul; 12(9): 918–23. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.03.001
19. Karachunski PI, Ostlie NS, Monfardini C, Conti-Fine BM. Absence of IFN-gamma or IL-12 has different effects on experimental myasthenia gravis in C57BL/6 mice. *J Immunol*. 2000; 164: 5236–44.
20. Romanova TV. Issledovanye antytel k atsetylkholynovym retseptoram u bolnykh myasteney. *Byulleten VSNTs SO RAMN*. 2013; 2(90): 82–6. [Russian]
21. Romi F. Thymoma in Myasthenia Gravis: From Diagnosis to Treatment. *Autoimmune Diseases*. 2011; 2011: 1–5. DOI: 10.4061/2011/474512
22. DeChiara TM, Bowen DC, Valenzuela DM, Simmons MV, Poueymirou WT, Thomas S, et al. The receptor tyrosine kinase MuSK is required for neuromuscular junction formation in vivo. *Cell*. 1996; 85: 501–12.
23. Bartocioni E, Scuderi F, Minicuci GM, Marino M, Ciaraffa F, Evoli A. Anti-MuSK antibodies: correlation with myasthenia gravis severity. *Neurology*. 2006; 67: 505–7.
24. Dedaev SY. Antytela k autoantygennym mysheniyam pry myastenyy y ykh znachenye v klynycheskoy praktyke. *Nervno-myshechnyye bolezny*. 2014; 2: 6–15. [Russian]
25. Evoli A, Bianchi M.R, Riso R, Minicuci G. M, Patocchi A.P, Servirei S, et al. Response to Therapy in MuSK MG. *Ann NY Acad Sci*. 2008; 1132: 76–83.
26. Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-musk antibody myasthenia gravis: Clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve*. 2011 Jul; 44(1): 36–40. DOI: 10.1002/mus.22006
27. Argov Z. Current approach to seronegative myasthenia. *J Neurol*. 2011 Jan; 258(1): 14–8. DOI: 10.1007/s00415-010-5746-6
28. Musabekova TO, Usenova NSh. K voprosu o dyagnostyke seronegativnoy formy myastenyy. *Vestnyk KRSU*. 2015; 15(11): 113–5. [Russian]
29. Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossins J, Clover L, Morgan BP, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis†. *Brain*. 2008 Jul; 131(7): 1940–52. DOI: 10.1093/brain/awn092
30. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2011 Feb; 69(2): 418–22. DOI: 10.1002/ana.22312
31. Pevzner A, Schoser B, Peters K, Cosma N-C, Karakatsani A, Schalke B, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol*. 2012 Mar; 259(3): 427–35. DOI: 10.1007/s00415-011-6194-7
32. Mendelson DS. Imaging of the thymus. *Chest Surg Clin N Am*. 2001; 11: 269–93.
33. Nishino M, Ashiku SK, Kocher ON, Thurer RL, Boisselle PM, Hatabu H. The thymus: a comprehensive review. *RadioGraphics*. 2006; 26: 335–48.
34. Hohlfeld R, Wekerle H. Reflections on the "intrathymic pathogenesis" of myasthenia gravis. *Journal of Neuroimmunology*. 2008 Sep; 201–202: 21–7. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2008.05.020
35. Nikolic A, Djukic P, Basta I, Hajdukovic LJ, Stojanovic VR, Stevic Z, et al. The predictive value of the presence of different antibodies and thymus pathology to the clinical outcome in patients with generalized myasthenia gravis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2013 Apr; 115(4): 432–7. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.06.013
36. Berrih-Aknin S. Role of the thymus in autoimmune myasthenia gravis. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2016 Aug; 7(3): 226–37. DOI: 10.1111/cen3.12319
37. Le Panse R, Cizeron-Clairac G, Cuvelier M, Truffault F, Bismuth J, Nancy P et al. Regulatory and pathogenic mechanisms in human autoimmune myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1132: 135–42.

38. Méraouna A, Cizeron-Clairac G, Le Panse R, Bismuth J, Truffault F, Talaksen C et al. The chemokine CXCL13 is a key molecule in autoimmune Myasthenia Gravis. *Blood*. 2006; 108: 432–40.
39. Sims GP, Shiono H, Willcox N, Stott DI. Somatic hypermutation and selection of B cells in thymic germinal centers responding to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. *J Immunol*. 2001; 167: 1935–44.
40. Le Panse R, Cizeron-Clairac G, Bismuth J, Berrih-Aknin S. Microarrays reveal distinct gene signatures in the thymus of seropositive and seronegative Myasthenia Gravis patients and the role of CCL21 in thymic hyperplasia. *J Immunol*. 2006; 177: 7868–79.
41. Thangarajh M, Masterman T, Helgeland L, Rot U, Jonsson MV, Eide GE, et al. The thymus is a source of B-cell-survival factors-APRIL and BAFF-in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. 2006; 178: 161–6.
42. Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N, Guerriero M, Punzi C, Marsili F, et al. Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis. *Neurology*. 2005; 64: 536–8.
43. Weiss J-M, Cufi P, Le Panse R, Berrih-Aknin S. The thymus in autoimmune Myasthenia Gravis: Paradigm for a tertiary lymphoid organ. *Revue Neurologique*. 2013 Aug; 169(8–9): 640–9. DOI: 10.1016/j.neurol.2013.02.005
44. Weiss JM, Cufi P, Bismuth J, Eymard B, Fadel E, Berrih-Aknin S, et al. SDF-1/CXCL12 recruits B cells and antigen-presenting cells to the thymus of autoimmune myasthenia gravis patients. *Immunobiology*. 2013 Mar; 218(3): 373–81. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.05.006
45. Le Panse R, Bismuth J, Cizeron-Clairac G, Weiss JM, Cufi P, Darteville P, et al. Thymic remodeling associated with hyperplasia in myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 2010 Aug; 43(5–6): 401–12. DOI: 10.3109/08916930903563491
46. Berrih-Aknin S, Ruhlmann N, Bismuth J, Cizeron-Clairac G, Zelman E, Shachar I et al. CCL21 overexpressed on lymphatic vessels drives thymic hyperplasia in myasthenia. *Ann Neurol*. 2009; 66: 521–31.
47. Andrian von UH, Mempel TR. Homing and cellular traffic in lymph nodes. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3: 867–78.
48. Miyasaka M, Tanaka T. Lymphocyte trafficking across high endothelial venules: dogmas and enigmas. *Nat Rev Immunol*. 2004; 4: 360–70.
49. Browning JL, Allaire N, Ngam-Ek A, Notidis E, Hunt J, Perrin S, et al. Lymphotoxin-beta receptor signaling is required for the homeostatic control of HEV differentiation and function. *Immunity*. 2005; 23: 539–50.
50. Hohlfeld R, Kalies I, Heinz F, Kalden JR, Wekerle H. Autoimmune rat T lymphocytes monospecific for acetylcholine receptors: purification and fine specificity. *J Immunol*. 1981; 126: 1355–9.
51. Sommer N, Willcox N, Harcourt GC, Newsom-Davis J. Myasthenic thymus and thymoma are selectively enriched in acetylcholine receptor-reactive T cells. *Ann Neurol*. 1990; 28: 312–9.
52. Melms A, Schalke BC, Kirchner T, Muller-Hermelink HK, Albert E, Wekerle H. Thymus in myasthenia gravis. Isolation of T-lymphocyte lines specific for the nicotinic acetylcholine receptor from thymuses of myasthenic patients. *J Clin Invest*. 1988; 81: 902–8.
53. Truffault F, Cohen-Kaminsky S, Khalil I, Levasseur P, Berrih-Aknin S. Altered intrathymic T-cell repertoire in human myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 1997; 41: 731–41.
54. Aissaoui A, Klingel-Schmitt I, Couderc J, Chateau D, Romagne F, Jambou F et al. Prevention of autoimmune attack by targeting specific T-cell receptors in a severe combined immunodeficiency mouse model of myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 1999; 46: 559–67.
55. Mouliau N, Bidault J, Planche C, Berrih-Aknin S. Two signaling pathways can increase fas expression in human thymocytes. *Blood*. 1998; 92: 1297–307.
56. Xia Q, Liu WB, Chen ZG, Zhang Y, He XT, Huang RX. [Expression of regulatory T cells in thymus of myasthenia gravis patients]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2009; 89: 3031–4.
57. Balandina A, Lecart S, Darteville P, Saoudi A, Berrih-Aknin S. Functional defect of regulatory CD4(+)CD25+ T cells in the thymus of patients with autoimmune myasthenia gravis. *Blood*. 2005; 105: 735–41.
58. Myronenko TV, Kuzmyna LN. Sostoyanye ymmunnoy systemy u bolnykh myasteney. *Ukrayinsky visnyk psikhonevrologiyi*. 2009; 17(2): 113–6. [Russian]
59. Xia Q, Liu WB, Feng HY, Chen ZG, Zhang Y, He XT. Correlation between pathogenesis of myasthenia gravis and thymus mature dendritic cells. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2008; 88: 3349–51.
60. Nagane Y, Utsugisawa K, Obara D, Yamagata M, Tohgi H. Dendritic cells in hyperplastic thymuses from patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2003; 27: 582–9.
61. Thangarajh M, Masterman T, Helgeland L, Rot U, Jonsson MV, Eide GE, et al. The thymus is a source of B-cell-survival factors-APRIL and BAFF-in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. 2006; 178: 161–6.
62. Cohen-Kaminsky S, Devergne O, Delattre RM, Klingel-Schmitt I, Emilie D, Galanaud P, et al. Interleukin-6 overproduction by cultured thymic epithelial cells from patients with myasthenia gravis is potentially involved in thymic hyperplasia. *Eur Cytokine Netw*. 1993; 4: 121–32.
63. Aime C, Cohen-Kaminsky S, Berrih-Aknin S. In vitro interleukin-1 (IL-1) production in thymic hyperplasia and thymoma from patients with myasthenia gravis. *J Clin Immunol*. 1991; 11: 268–78.
64. Bernasconi P, Passerini L, Annoni A, Ubiali F, Marcozzi C, Confalonieri P, et al. Expression of transforming growth factor-beta1 in thymus of myasthenia gravis patients: correlation with pathological abnormalities. *Ann N Y Acad Sci*. 2003; 998: 278–83.

65. Colombara M, Antonini V, Riviera AP, Mainiero F, Strippoli R, Merola M, et al. Constitutive activation of p38 and ERK1/2 MAPKs in epithelial cells of myasthenic thymus leads to IL-6 and RANTES overexpression: effects on survival and migration of peripheral T and B cells. *J Immunol.* 2005; 175: 7021-8.
66. Leite MI, Jones M, Strobel P, Marx A, Gold R, Niks E, et al. Myasthenia gravis thymus: complement vulnerability of epithelial and myoid cells, complement attack on them, and correlations with autoantibody status. *Am J Pathol.* 2007; 171: 893-905.
67. Mesnard-Rouiller L, Bismuth J, Wakkach A, Poea-Guyon S, Berrih-Aknin S. Thymic myoid cells express high levels of muscle genes. *J Neuroimmunol.* 2004; 148: 97-105.
68. Roxanis I, Micklem K, McConville J, Newsom-Davis J, Willcox N. Thymic myoid cells and germinal center formation in myasthenia gravis; possible roles in pathogenesis. *Journal of Neuroimmunology.* 2002; 125: 185-97.
69. Wakkach A, Poea S, Chastre E, Gespach C, Lecerf F, De La Porte S, et al. Establishment of a human thymic myoid cell line. Phenotypic and functional characteristics. *American Journal of Pathology.* 1999; 155: 1229-40.
70. Emilie D, Crevon MC, Cohen-Kaminsky S, Peuchmaur M, Devergne O, Berrih-Aknin S, et al. In situ production of interleukins in hyperplastic thymus from myasthenia gravis patients. *Hum Pathol.* 1991; 22: 461-8.
71. Poëa-Guyon S, Christadoss P, Le Panse R, Guyon T, De Baets M, Wakkach A, et al. Effects of cytokines on acetylcholine receptor expression: implications for myasthenia gravis. *J Immunol.* 2005; 174: 5941-9.
72. Verma A, Berger J. Myasthenia gravis associated with dual infection of HIV and HTLV-I. *Muscle Nerve.* 1995; 18: 1355-6.
73. Saha A, Batra P, Vilhekar KY, Chaturvedi P. Post-varicella myasthenia gravis. *Singapore Med J.* 2007; 48: 177-80.
74. Cavalcante P, Serafini B, Rosicarelli B, Maggi L, Barberis M, Antozzi C, et al. Epstein-barr virus persistence and reactivation in myasthenia gravis thymus. *Ann Neurol.* 2010; 67(6): 726-38. DOI: 10.1002/ana.21902
75. Meyer M, Höls A-K, Liersch B, Leistner R, Gellert K, Schalke B, et al. Lack of evidence for epstein-barr virus infection in myasthenia gravis thymus. *Ann Neurol.* 2011 Sep; 70(3): 515-8.
76. Kakalacheva K, Maurer MA, Tackenberg B, Münz C, Willcox N, Lünemann JD. Intrathymic epstein-barr virus infection is not a prominent feature of myasthenia gravis. *Ann Neurol.* 2011 Sep; 70(3): 508-14. DOI: 10.1002/ana.22488
77. Kott E, Hahn T, Huberman M, Levin S, Schattner A. Interferon system and natural killer cell activity in myasthenia gravis. *Q J Med.* 1990; 76: 951-60.
78. Bernasconi P, Barberis M, Baggi F, Passerini L, Cannone M, Arnoldi E, et al. Increased Toll-like receptor 4 expression in thymus of myasthenia patients with thymitis and thymic involution. *Am J Pathol.* 2005; 167: 129-39.
79. Dong VM, McDermott DH, Abdi R. Chemokines and diseases. *Eur J Dermatol.* 2003; 13: 224-30.
80. Kunkel SL, Goddard N. Chemokines in autoimmunity: from pathology to therapeutics. *Autoimmun Rev.* 2002; 1: 313-20.
81. Vielhauer V, Anders HJ, Schlondorff D. Chemokines and chemokine receptors as therapeutic targets in lupus nephritis. *Semin Nephrol.* 2007; 27: 81-97.
82. Atkinson MA, Wilson SB. Fatal attraction: chemokines and type 1 diabetes. *J Clin Invest.* 2002; 110: 1611-3.
83. Chen X, Oppenheim JJ, Howard OM. Chemokines and chemokine receptors as novel therapeutic targets in rheumatoid arthritis (RA): inhibitory effects of traditional Chinese medicinal components. *Cell Mol Immunol.* 2004; 1: 336-42.
84. Karpus WJ, Ransohoff RM. Chemokine regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis: temporal and spatial expression patterns govern disease pathogenesis. *J Immunol.* 1998; 161: 2667-71.
85. Barone F, Bombardieri M, Manzo A, Blades MC, Morgan PR, Challacombe SJ et al. Association of CXCL13 and CCL21 expression with the progressive organization of lymphoid-like structures in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 1773-84.
86. Kuan WP, Tam L-S, Wong C-K, Ko FWS, Li T, Zhu T, et al. CXCL 9 and CXCL 10 as Sensitive Markers of Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2010 Feb; 37(2): 257-64.
87. Bauer JW, Petri M, Batliwalla FM, Koeuth T, Wilson J, Slattery C, et al. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: a validation study. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 3098-107.
88. Shiao Y-M, Lee C-C, Hsu Y-H, Huang S-F, Lin C-Y, Li L-H, et al. Ectopic and high CXCL13 chemokine expression in myasthenia gravis with thymic lymphoid hyperplasia. *Journal of Neuroimmunology.* 2010 Apr; 221(1-2): 101-6. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2010.02.013
89. Saito R, Onodera H, Tago H, Suzuki Y, Shimizu M, Matsumura Y, et al. Altered expression of chemokine receptor CXCR5 on T cells of myasthenia gravis patients. *J Neuroimmunol.* 2005; 170: 172-8.
90. Lee EY, Lee Z-H, Song YW. CXCL10 and autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews.* 2009 Mar; 8(5): 379-83. DOI: 10.1016/j.autrev.2008.12.002
91. Feferman T, Maiti PK, Berrih-Aknin S, Bismuth J, Bidault J, Fuchs S, et al. Overexpression of IFN-induced protein 10 and its receptor CXCR3 in myasthenia gravis. *J Immunol.* 2005; 174: 5324-31.
92. Suzuki Y, Onodera H, Tago H, Saito R, Ohuchi M, Shimizu M, et al. Altered populations of natural killer cell and natural killer T cell subclasses in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol.* 2005; 167: 186-9.
93. Feferman T, Aricha R, Mizrahi K, Geron E, Alon R, Souroujon MC, et al. Suppression of experimental autoimmune myasthenia gravis by inhibiting the signaling between IFN-gamma inducible protein 10 (IP-10) and its receptor CXCR3. *J Neuroimmunol.* 2009; 209: 87-95.

94. Huang DR, Wang J, Kivisakk P, Rollins BJ, Ransohoff RM. Absence of monocyte chemoattractant protein 1 in mice leads to decreased local macrophage recruitment and antigen-specific T helper cell type 1 immune response in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med.* 2001; 193: 713–26.
95. Bai Y, Liu R, Huang D, La Cava A, Tang Y, Iwakura Y, et al. CCL2 recruitment of IL-6-producing CD11b + monocytes to the draining lymph nodes during the initiation of Th17-dependent B cell-mediated autoimmunity. *Eur J Immunol.* 2008 Jul; 38(7): 1877–88. DOI: 10.1002/eji.200737973
96. Reyes-Reyna SM, Krock KA. Chemokine production by rat myocytes exposed to interferon gamma. *Clin Immunol.* 2000; 94: 105–13.
97. Spillane J, Hayward M, Hirsch NP, Taylor C, Kullmann DM, Howard RS. Thymectomy: role in the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol.* 2013 Jul; 260(7): 1798–801. DOI: 10.1007/s00415-013-6880-8
98. Budde JM, Morris CD, Gal AA, Mansour KA, Miller Jr JI. Predictors of outcome in thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72: 197–202.
99. Nieto IP, Robledo JP, Pajuelo MC, Montes JA, Giron JG, Alonso JG, et al. Prognostic factors for myasthenia gravis treated by thymectomy: review of 61 cases. *Ann Thorac Surg.* 1999; 67: 1568–71.
100. Okumura M, Ohta M, Takeuchi Y, Shiono H, Inoue M, Fukuhara K, et al. The immunologic role of thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: implication of thymus-associated B-lymphocyte subset in reduction of the anti-acetylcholine receptor antibody titer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 126: 1922–8.
101. Klymova EM, Drozdova LA, Nechytaylo PE, Lavynskaya EV, Kalashnykova YuV. Diagnosticheskiye kryteryi oslozhnennogo techeniya myastenyy u bolnykh posle tymektomyy. *Laboratorna diagnostyka.* 2013; 3(65): 14–9. [Russian]
102. Klymova UM, Boyko VV, Drozdova LA, Krasnoyarskiy AG, Lavynskaya EV, Kalashnykova YuV, et al. Diagnosticheskiye y prognosticheskiye markery myastenicheskikh y kholynergicheskikh kryzov y ykh profylaktyka pry razlychnykh fenotypakh myastenyy. *Kharkivska khirurgichna shkola.* 2015; 3(72): 6–12. [Russian]
103. Newsom-Davis J, Cutter G, Wolfe GI, Kaminski HJ, Jaretzki III A, Minisman G, et al. Status of the Thymectomy Trial for Nonthymomatous Myasthenia Gravis Patients Receiving Prednisone. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2008 Jun; 1132(1): 344–7. DOI: 10.1196/annals.1405.014

УДК 616.438-091:616.8-009.17

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ

И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОМ СОСТОЯНИИ ТИМУСА ПРИ МИАСТЕНИИ ГРАВИС

Белозеров И. В., Проценко Е. С., Ремнёва Н. А., Кудревич А. Н., Якименко А. С.

Резюме. Обработана и представлена ко вниманию научного сообщества информация о последних научных данных мировой литературы касательно патогенеза и морфофункционального состояния тимуса пациентов с миастенией гравис. Миастения гравис активно изучается с 1970 года, особенно после выявления антител против AChR (аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам). Приобретенную аутоиммунную миастению гравис следует отличать от врожденной, которая имеет сходные клинические проявления не за счет иммунопатологической дисрегуляции, а за счет генетических мутаций. В данном исследовании термин «миастения гравис» относится исключительно к приобретенной аутоиммунной миастении гравис. Хотя врожденная миастения гравис вызывается мутациями в генах, кодирующих компоненты нервно-мышечного синапса, генетический вклад в приобретенную аутоиммунную миастению гравис менее очевиден. В литературе встречается несколько упоминаний о семьях с множественными случаями миастении гравис, однако, повышенный риск развития миастении гравис или других аутоиммунных заболеваний среди родственников пациентов с миастенией гравис поддерживает идею генетической предрасположенности, что способствует повышенной восприимчивости к миастении гравис. Проведенные многочисленными учеными исследования значительно улучшили наше понимание этиологии, патогенеза, морфологии и принципов лечения миастении гравис. Были установлены и подробно описаны антигенные мишени, разработана новая классификация миастении гравис, заложены основы для изучения хемокиновой системы, которая играет важную роль в патогенезе миастении гравис. Однако до сих пор не ясно, почему тимэктомия относительно эффективна у пациентов с лимфофоликулярной гиперплазией тимуса и практически неэффективна при его атрофии, или даже при его нормальном состоянии. До сих пор не разработаны четкие клинико-морфологические критерии, позволяющие предсказать дальнейший курс течения заболевания и эффективность тимэктомии. Несмотря на то, что миастения гравис является довольно редким заболеванием, его инвалидизирующий эффект, который резко снижает качество жизни пациентов, заставляет научное сообщество искать различные пути решения проблем этиологии, патогенеза, морфологии и лечения миастении гравис.

Ключевые слова: тимус, миастения гравис, аутоиммунное заболевание.

UDC 616.438-091:616.8-009.17

Current Ideas about the Pathogenesis and Morphofunctional State of the Thymus in Myasthenia Gravis**Belozarov I. V., Protsenko O. S., Remnyova N. A., Kudrevich O. M., Yakimenko A. S.**

Abstract. The article presents the information on the latest scientific data regarding the pathogenesis and morphofunctional state of the thymus of patients with myasthenia gravis. Myasthenia gravis has been actively studied since 1970, especially after the detection of antibodies against AChR (autoantibodies to acetylcholine receptors).

Acquired autoimmune myasthenia gravis should be distinguished from congenital, which has similar clinical manifestations not due to immunopathological dysregulation, but due to genetic mutations. In this study, the term "myasthenia gravis" refers exclusively to acquired autoimmune myasthenia gravis. Although congenital myasthenia gravis is caused by mutations in genes encoding components of the neuromuscular synapse, the genetic contribution to acquired autoimmune myasthenia gravis is less obvious. Several references to families with multiple cases of myasthenia gravis are found in the literature, however, the increased risk of developing myasthenia gravis or other autoimmune diseases among relatives of patients with myasthenia gravis supports the idea of a genetic predisposition that promotes increased susceptibility to myasthenia gravis.

Changes in neuromuscular synapse in patients with myasthenia gravis include enlargement of the synaptic cleft, reduction of AChR and flattening of the postsynaptic membrane, the so-called violation of synaptic architecture. These changes develop at the expense of persistent autoimmune attacks on the postsynaptic membrane. Depending on the specific autoantibodies involved in the autoimmune attack, myasthenia gravis can be roughly divided into 3 categories: AChR myasthenia gravis, MuSK myasthenia gravis, and Seronegative myasthenia gravis.

Numerous studies have greatly improved our understanding of the etiology, pathogenesis, morphology, and principles of the treatment of myasthenia gravis. Antigenic targets were identified and described, a new classification of myasthenia gravis was developed, and the basics were laid for the study of the chemokine system, which plays an important role in the pathogenesis of myasthenia gravis. However, it is still not clear why thymectomy is relatively effective in patients with thymic lympho-follicular hyperplasia and virtually ineffective in its atrophy or even in its normal state. No clear clinical morphological criteria have been developed to predict the course of the disease and the effectiveness of thymectomy.

Conclusion. Despite the fact that myasthenia gravis is a very rare disease, its disabling effect, which dramatically reduces the quality and life expectancy of patients, forces the scientific community to look for different ways to address the etiology, pathogenesis, morphology and treatment of myasthenia gravis.

Keywords: thymus, myasthenia gravis, autoimmune disease.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 28.01.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування