

## Корреляция различных HLA-DR антигенов, уровня иммуногенетических показателей и морфологических изменений вилочковой железы при миастении

Е. М. Климова

Харьковский НИИ общей и неотложной хирургии АМН Украины  
Въезд Балакирева, 1, Харьков, 61018, Украина

---

*Роль разнообразных ключевых факторов, индуцирующих изменения вилочковой железы при миастении, до конца не изучена. В работе исследована возможная корреляция фенотипов изоантигенов HLA-DR с характером ультраструктурной патологии вилочковой железы и с изменениями иммунореактивности при миастении. В работе показано, что при гиперплазии вилочковой железы выявлена 70 %-я корреляция с HLA-DR5. У больных с опухолевым поражением средостения в 87,5 % случаев обнаружена корреляция с HLA-DR3 фенотипом. У этих пациентов установлено достоверное повышение уровня IgE и IL-4. При тимоммах выявлен высокий уровень корреляции с изоантигеном HLA-DR7 (66 %).*

---

Генерализованная миастения (ГМ) — это мультифакториальное заболевание, при котором наблюдается поражение нейромоторного аппарата и центральной нервной системы. При миастении на фоне развития иммунопатологических реакций развивается прогрессирующая мышечная слабость с последующей генерализацией процесса и атрофией мышц. При ГМ часто наблюдается поражение вилочковой железы (ВЖ). Патофизиологические механизмы ГМ чрезвычайно разнообразны, что затрудняет дифференциальную диагностику заболевания. Изучению этиопатогенеза миастении посвящены исследования специалистов многих отраслей науки в ряде медицинских центров мира [1].

Миастению относят к типу аутоиммунных заболеваний, при которых происходит нарушение иммунологического контроля. Важным является выяснение различных механизмов аутоиммунных реакций при миастении, так как это заболевание может быть удачной моделью для дальнейшего изучения роли различных экзогенных и эндогенных факторов в развитии иммунопатологических состояний. От адекватной оценки индивидуальных

механизмов аутоиммунных реакций при миастении зависят варианты лечения, которые могут быть принципиально различными. Известно несколько механизмов формирования аутоиммунных реакций. К ним относится негативная активация В-лимфоцитов в ответ на антигенную стимуляцию; генетический дефект Т-супрессорной субпопуляции, вызывающий отсутствие толерантности в гуморальном звене; образование запретных аутоагрессивных клонов цитотоксических Т-лимфоцитов и блокирование аутоантителами специфических рецепторов.

Основным этиопатогенетическим фактором миастении является наличие генетического дефекта, который может быть индуцирован внешним воздействием [1, 2]. Проявление нейротрансмиттерных нарушений взаимосвязано с определенной генетической предрасположенностью, например, с фенотипической экспрессией некоторых антигенов главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) [2—5]. Анализ родословных больных миастенией свидетельствует о наличии доминантного наследования с вариабельной экспрессивностью. Близнецовый метод показал дисконкордантность по данному заболеванию. Доказана роль полиморфизма определен-

ных генов в этиопатогенезе миастении. Выявлена положительная и отрицательная взаимосвязь миастении с некоторыми количественными и качественными генетическими маркерами, влияющими на экспрессивность и пенетрантность данного заболевания (например, изоантигены HLA-human leukocytic antigen) [4, 5]. Существует предположение о возникновении спорадических мутаций под действием биотических факторов вирусной и бактериальной природы. Все вышеизложенное свидетельствует о врожденной генетической предрасположенности к данному заболеванию и роли экзогенных факторов, вызывающих спорадические мутации в манифестации заболевания [6].

Ранее считалось, что аутоиммунные реакции при миастении ограничиваются выработкой аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам (АХР). На сегодняшний день известно, что у 60 % больных обнаруживаются антитела к АХР, а у 40 % больных отмечают появление антител к поверхностным рецепторам миоцитов и ядерной ДНК [7, 8]. В ВЖ появляются аутоагрессивные Т-лимфоциты, несущие лиганды к АХР и ДНК-специфичным аутоантителам. Авторы показали, что Т-клетки играют критическую роль в аутоиммунном ответе при миастении. В области АХР выявлены иммунодоминантные пептиды, ассоциированные с патогенезом болезни [9, 10]. Нейротрансмиттерные нарушения при миастении и поражении ВЖ происходят при определенном действии Т-клонов с рецепторами, индуцированными, в основном, изоантигенами II класса HLA, которые, с одной стороны, могут блокировать пептиды АХР, а с другой — изменяют интенсивность апоптоза клеток ВЖ [11].

Для миастении характерны морфологические и ультраструктурные изменения в скелетных мышцах, миокарде, в щитовидной и паращитовидных железах, а также изменение реакций клеточного и гуморального иммунного ответа. Основным органом-мишенью при данной патологии является ВЖ, 80 % больных миастенией имеют морфологически измененную ВЖ. Пиковый уровень заболеваемости наблюдали в возрастной группе от 40 до 44 лет [4]. Наиболее часто встречающееся поражение ВЖ — это гиперплазия железистой ткани, обусловленная развитием иммунопатологических процессов (до 85 % случаев), а у 15 % больных, и это в основном пожилые мужчины, определяют опухолевое перерождение ткани ВЖ — тимомы [2, 12, 13]. Ключевые факторы, индуцирующие изменения морфологии ВЖ, многообразны и их роль до конца не изучена. При гиперплазии в ткани ВЖ образуются лимфоидные фолликулы, в центрах роста которых находятся быстропролиферирующие клет-

ки с высокой митотической активностью, множество трансформированных лимфоцитов и плазматических клеток [14].

В зависимости от выраженности иммунопатологических реакций поражение ВЖ подразделяется на три степени. Показано, что при миастении оно носит очаговый характер, и степень гиперплазии коррелирует с полиморфизмом некоторых генов [15, 16]. На сегодняшний день не выяснен этиопатогенез различных клинических фенотипов миастении. Не выявлены доминирующие индукторы, вызывающие аутоиммунные заболевания, к которым относится миастения, не определены типы иммунопатологических реакций при различных клинических фенотипах заболевания, недостаточно изучены механизмы рецепторной инициации субпопуляций лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток, не разработаны тест-системы для скрининга разных аутоиммунных реакций.

Цель данной работы состояла в выяснении возможной корреляции различных фенотипов изоантигенов II класса HLA-DR, некоторых иммунологических и цитогенетических показателей с различными типами морфологических изменений ВЖ при миастении для оценки значимых параметров различных клинических фенотипов миастении.

При этом было важно проанализировать варианты иммунного ответа, уровень специфических антител и медиаторов, вирусную персистенцию, частоту встречаемости изоантигенов II класса HLA-DR, частоту хромосомных aberrаций у больных М при различных морфологических изменениях ВЖ.

**Материалы и методы.** У больных миастенией экстраоперационно при тимэктомии производили забор биопсийного материала ВЖ и морфологически определяли характер поражения железы (гиперплазия и неоплазия). Все показатели изучали у пациентов с миастеническим синдромом и ГМ, протекающей на фоне гиперплазии или злокачественного поражения ВЖ.

Всех больных классифицировали на две основные группы. В I группу вошли 60 больных в возрасте до 50 лет с ГМ, протекающей либо без поражения ВЖ — 30 человек, либо при гиперплазии ВЖ — 30 человек. Для пациентов, вошедших в I группу, характерна была мышечная слабость. Во II группу вошли пациенты в возрасте до 77 лет с миастенией, протекающей на фоне злокачественного поражения ВЖ — 54 человека и 24 с обширными опухолями средостения. От общего числа обследованных больных женщины составили 60 %, мужчины — 40 %.

Исследовали частоту встречаемости фенотипов HLA-DR (гаплотипы, диплотипы) у больных с

миастеническим синдромом, ГМ, протекающей на фоне гиперплазии и злокачественных поражений вилочковой железы — тимом, и с опухолевыми поражениями средостения.

Оценку HLA-DR фенотипов проводили с помощью классического теста комплементзависимой цитотоксичности. Использовали панели типизирующих сывороток DR1, DR2, DR3, DR5, DR7, DR52. Положительный результат оценивали по количеству погибших интенсивно окрашенных лимфоцитов, что указывало на наличие антигена соответствующей специфичности на их поверхности.

Уровень хромосомных aberrаций исследовали в лимфоцитах периферической крови при митотическом делении на стадии метафазы в кратковременной культуре. Клеточный цикл останавливали колхицином через 48 ч после постановки, что позволило получить препарат с большим количеством метафазных пластинок. Окрашивание производили по методу Романовского-Гимза. Хромосомные aberrации подсчитывали в сотне метафазных пластинок на каждую экспериментальную точку. Производили учет одиночных и парных фрагментов, ацентрических колец.

Для определения содержания антител к нативной ДНК в сыворотке крови использовали тест-систему иммуноферментного анализа (ИФА) на твердофазном носителе. Уровень антител оценивали относительно позитивного и негативного контролей (разработчик ТОО Навина НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова РАМН, Москва).

Содержание иммуноглобулина (Ig) E в сыворотке крови определяли твердофазным ИФА с использованием высокоспецифичных моноклональных антител к IgE, выделенных из культуры клеток и иммобилизованных на шариках из полистирола, и конъюгата антител к IgE быка с ферментом.

Концентрации Ig A, M, G определяли, используя стандартный набор моноспецифических анти-сывороток к Ig каждого класса и контрольную сыворотку с известным содержанием Ig (тест-система, Горьковский НИИ эпидемиологии и микробиологии, Россия).

Уровень IL-4 в сыворотке измеряли твердофазным ИФА (тест-система ТОО Протеиновый контур, С.-Петербург).

Определение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) осуществляли селективной преципитацией комплексов антиген—антитело в полиэтиленгликоле с последующим спектрофотометрическим измерением плотности преципитата [17]. Наличие антител к цитомегаловирусу (CMV) у больных выявляли непрямым твердофаз-

ным ИФА с использованием полистироловых шариков с иммобилизованным на них антигеном CMV, выделенным из клеточной культуры.

Наличие антител к вирусам гепатита В, С (HBV, HCV), CMV выявляли, используя стандартные тест-системы для дифференциальной ИФА-диагностики гепатитов и CMV.

Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) использовали в качестве теста, подтверждающего результат ИФА, для исключения перекрестных ложноположительных серологических реакций при исследовании антител к CMV. Для проведения ПЦР из EMBL и Genbank выбирали фрагменты из 10 изолятов ДНК вируса длиной 1000 нуклеотидов, содержащие 5'-некодирующую область и ген, ответственный за синтез белка p22 [18].

Статистическую обработку проводили по *t*-критерию Стьюдента с помощью стандартных компьютерных программ Excel, а также с помощью специальной компьютерной обработки с использованием программы диаграмм рассеивания. Достоверность оценивали по перекрыванию доверительных интервалов ( $p < 0,05$ ) и коэффициенту вариации CV.

Результаты исследований. Анализ частоты встречаемости различных HLA-DR фенотипов у больных миастенией, протекающей на фоне поражения ВЖ (гиперплазии и тимомы), показал, что наиболее часто — в 60 % случаев — выявляется фенотип HLA-DR5; в 35 % — DR2. Частота встречаемости HLA-DR фенотипов у больных с тимомой была следующей: HLA-DR5 — 44 %, DR2 — 38,5 %, DR3 — 16,5 %, DR7 — 66 %. У этих больных наблюдалась также высокая частота встречаемости гетерозигот DR5, DR7 — 28 %. Наиболее часто HLA-DR5 и HLA-DR1 обнаруживались у больных с миастенией и гиперплазией ВЖ — 70 и 60 % соответственно, при опухолях средостения данные фенотипы встречались реже — 37,5 % по обоим аллелям, а гаплотип HLA-DR3 встречался с большой частотой — 87,5 % (таблица).

В результате изучения частоты хромосомных aberrаций (одиночных и парных фрагментов) у больных второй и третьей групп выявлен различный уровень хромосомных нарушений в культуре лейкоцитов периферической крови у больных с гиперплазией ВЖ и при тимоме (5,2 и 8,1 % соответственно). В контрольной группе средняя частота клеток с хромосомными aberrациями составила 1,8 %. При гиперплазии ВЖ преобладали парные фрагменты хромосом (рис. 1).

Исследования уровня ЦИК и трех классов сывороточных Ig A, M, G у больных с гиперплазией ВЖ при миастении показали, что максимальное

Частота встречаемости HLA-DR фенотипов у больных миастенией с поражением вилочковой железы, %

Заболевание	Количество обследованных, n	DR1	DR2	DR3	DR5	DR5,7	DR7	DR52
Миастения	60	30	35	20	60	—	25	20
Неоплазия	54	27,5	38,5	16,5	44	28	66	5,5
Патология средостения	24	37,5	12,5	87,5	37,5	—	12,5	12,5
Гиперплазия, миастения	30	60	10	30	70	—	10	20

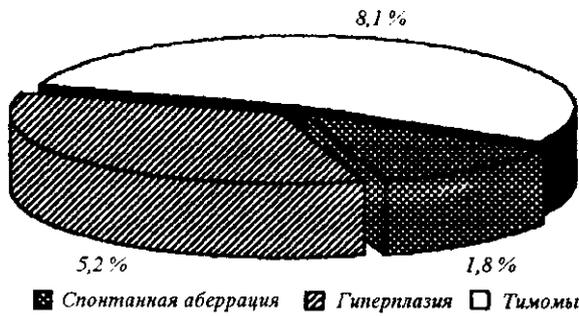


Рис. 1. Частота хромосомных аббераций (одиночные и парные фрагменты) у больных с миастенией при гиперплазии и тимоммах

повышение ЦИК — 187 единиц экстинкции (ед. Е) наблюдается у пациентов с выявленным фенотипом HLA-DR5. Минимальный уровень повышения ЦИК отмечают у пациентов с фенотипом HLA-DR1 — 127 ед. Е. У этих же пациентов наблюдается более высокий уровень IgG. У больных с фенотипом DR2 средний уровень IgG самый низкий. Содержание сывороточных IgA и IgM при всех исследуемых гаплотипах одинаково (рис. 2, а). У больных с опухолевым поражением ВЖ выявлено значительное повышение уровня ЦИК при гаплотипе DR1, составляющее 295 ед. Е. Минимальный уровень ЦИК отмечали при фенотипе HLA-DR5 — 165 ед. Е. Содержание IgG было минимальным в этой же группе больных. Максимальный уровень IgG наблюдали у больных с преобладающим фенотипом HLA-DR2 (рис. 2, б).

Во второй группе больных с миастенией и гиперплазией ВЖ выявили повышение уровня ан-

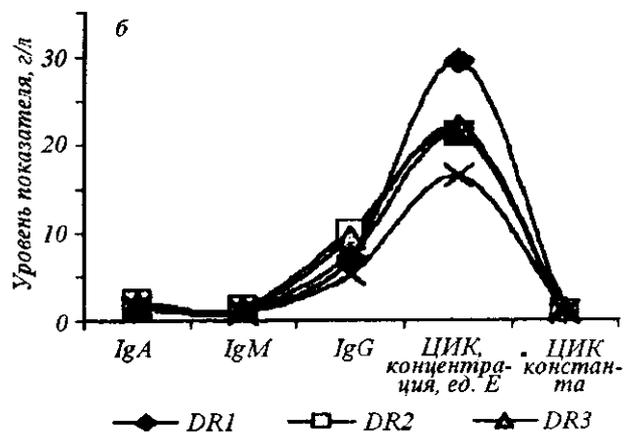
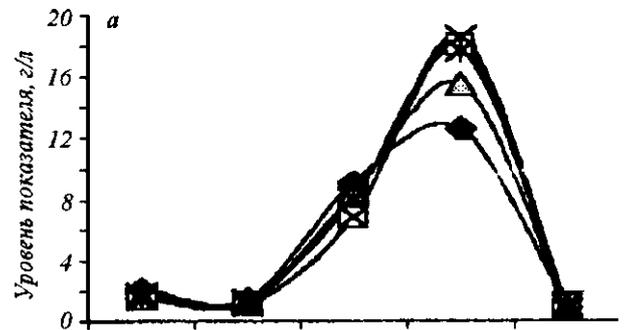


Рис. 2. Уровень показателей гуморального иммунитета у больных с миастенией при гиперплазии вилочковой железы (а) и у больных с тимоммой (б) с различными фенотипами HLA-DR

тител к нативной ДНК и значительное повышение ИЛ-4. У пациентов с тимомой уровень антител к нативной ДНК был ниже контроля, а содержание ИЛ-4 значительно превышало контроль, но было ниже, чем при гиперплазии. В обеих группах наблюдали значительное повышение концентрации IgE (рис. 3).

На рис. 4 представлены данные, характеризующие изменение уровня IgA, IgM, IgG, антител к ДНК, содержание ИЛ-4 при вирусной персистенции у больных миастенией, сопровождающейся поражением ВЖ. Уровень всех трех классов Ig не превышал нормы. В контрольной группе содержание антител к ДНК было равно 0,010 ед. опт. плотности. Иммуноглобулиновые антитела в контрольной группе составляли: IgA —  $2,3 \pm 0,7$ ; IgM —  $0,9 \pm 0,3$  и IgG —  $8,7 \pm 2,9$  г/л. У пациентов, инфицированных вирусами гепатита С, В и CMV, уровень ИЛ-4 значительно превышал норму, причем более всего — при персистенции вируса гепатита С.

Обсуждение результатов. На основании выше-

изложенного можно сделать заключение о том, что при различном характере морфологических изменений ВЖ (гиперплазия, неоплазия) при миастении наблюдается корреляция различных HLA фенотипов с уровнем некоторых медиаторов и иммуноглобулиновых антител. У больных миастенией на фоне гиперплазии ВЖ выявлена наибольшая частота встречаемости гаплотипа DR5, причем соотношение гетерозигот и гомозигот было одинаковым. Отмечена также высокая частота встречаемости DR1 фенотипа. Наличие DR3 фенотипа может рассматриваться как фактор риска развития злокачественной тимомы с распространенным поражением средостения, поскольку частота встречаемости этого аллеля у больных с данной патологией высока и составляет 87,5 %. Известно, что высокая частота встречаемости изоантигена DR3 отмечена при целом ряде аутоиммунных заболеваний [3]. У пациентов с выявленным фенотипом отмечали достоверное увеличение по сравнению с контролем уровня антител к нативной ДНК, уровня IgE и значительное повышение содержания ИЛ-4. Также у 82 % обследованных пациентов выявили наличие вируснейтрализующих антител к CMV.

Уровень антител к ДНК был однозначно повышен при CMV-инфекции и при наличии гепатита С. Выявлена характерная закономерность: повышение титра вируснейтрализующих антител (anti HCV) в иммуноферментных исследованиях при гепатите С сопровождается снижением уровня ИЛ-4. При инфекции вирусом гепатита В и цитомегалии уровень вируснейтрализующих антител несколько ниже, чем при инфекции гепатита С, а уровень ИЛ-4 значительно возрастает. Среди больных с гиперплазией ВЖ, сопровождающейся ГМ, выявлен наибольший процент инфицированных CMV — 82 %, при тимоме частота встречаемости персистирующей вирусной инфекции ниже, чем в первой группе, и составляет 20 % персистенции HBV; 20 % — CMV.

У больных с лимфоэпителиальными тимомами выявлено наличие положительной корреляции с

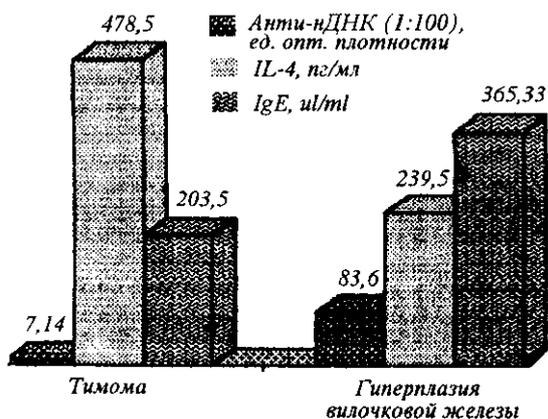


Рис. 3. Уровень интерлейкина-4 (пг/мл) и специфических антител у больных с поражением вилочковой железы

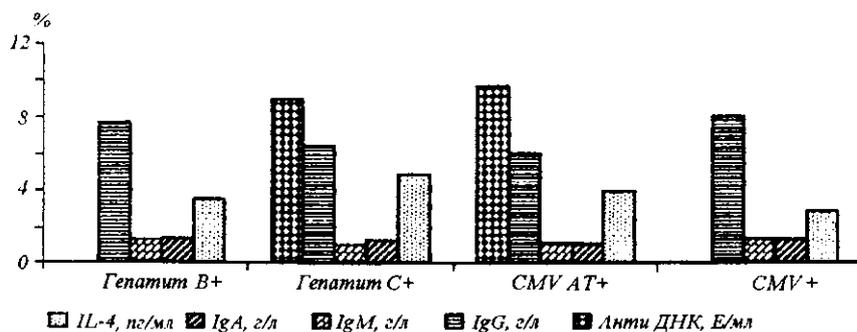


Рис. 4. Уровень иммуноглобулинов и медиаторов при различных типах вирусной персистенции

фенотипами HLA-DR7 (57 %), DR5, причем количество гетерозиготных фенотипов было достоверно высоким (42,85 %). Также встречаются изоантигены DR2, DR1. Уровень антител к нативной ДНК не превышал контрольных значений, уровень IL-4 незначительно превышал норму, вируснейтрализующие антитела были выявлены только у 20 % обследованных больных. Увеличение содержания ЦИК является результатом активации антителообразования. Интенсивность данного показателя была различной у больных с тимоматами и гиперплазией ВЖ при различных антигенах HLA-DR. Значительное повышение уровня ЦИК отмечали у пациентов с тимоматами при фенотипе DR7, DR1.

У пациентов с нейро-мышечными нарушениями при неоплазии и гиперплазии ВЖ выявлен различный уровень хромосомных aberrаций. При тимоматах и обширных опухолях средостения степень мутабельности выше.

Выявленные характерные изменения некоторых иммунофизиологических показателей у обследованных больных являются прогностическими в развитии заболевания. Наличие ассоциации изоантигенов II класса HLA с определенным поражением ВЖ может быть использовано при выборе тактики комплексного лечения с учетом целесообразности радикальной тимэктомии.

**Выводы.** Выявлены различные комбинации значимых иммунопатологических параметров миастении при гиперплазии и неоплазии ВЖ. У всех обследованных пациентов при различном характере морфологических изменений ВЖ на фоне нейротрансмиттерных нарушений выявлена корреляция с некоторыми изоантигенами HLA II класса DR. Развитие гиперплазии ВЖ взаимосвязано с изоантигенами HLA-DR5; при тимоматах обнаружена высокая частота гаплотипа HLA-DR5,7. При обширных опухолях средостения выявлена взаимосвязь с изоантигенами HLA-DR3. При гиперплазии установлено многократное увеличение уровня вируснейтрализующих антител, антител к нативной ДНК, уровня сывороточного IgE и IL-4. При тимоме уровень специфических антител и медиаторов повышен незначительно, однако уровень ЦИК значительно выше, чем при гиперплазии. Неопластические процессы в ВЖ, формирующиеся на фоне нейротрансмиттерных нарушений, коррелируют с избыточным образованием иммунных комплексов, высоким уровнем хромосомных aberrаций и значительной частотой встречаемости HLA-DR7 фенотипов. При миастении, протекающей на фоне гиперплазии ВЖ, выявлена корреляция с иммунопатологическими процессами гиперэргического типа: повышение IgE и провоспалительного цитокина

IL-4, а также положительная корреляция с фенотипом HLA-DR5. Следовательно, можно сделать заключение о том, что при неоплазиях ВЖ на фоне HLA-DR7 формируются иммунопатологические процессы по гиперэргическому типу и значительно повышена мутабельность геном, при этом гиперплазия ВЖ формируется при выраженной иммунной сенсibilизации.

*E. M. Klimova*

Correlation of HLA-DR antigens, level of immunogenetic indexes and morphologic changes of the thymus gland at myasthenia

#### Summary

*The key risk factors inducing the changes of thymus gland at myasthenia are different and their role is not studied completely. A possible correlation of isoantigen phenotypes HLA-DR with the character of ultrastructural pathology of thymus gland and the changes of immunoreactivity at myasthenia has been studied in this work. 70 % correlation with HLA-DR5 at the hyperplasia of thymus gland has been revealed. In patients with tumoral lesion of mediastinum the reliable increasing of IgE and IL-4 levels has been observed in 87.5 % cases. A high level of correlation with isoantigen HLA-DR7 (66 %) has been revealed at thymomas.*

*О. М. Климова*

Кореляція HLA-DR антигенів, рівня імуногенетичних показників та морфологічних змін вилочкової залози при міастенії

#### Резюме

*Роль різноманітних ключових факторів, які індукують зміни вилочкової залози при міастенії, до кінця не вивчено. В роботі досліджували можливу кореляцію фенотипів ізоантигенів HLA-DR з характером ультраструктурної патології вилочкової залози та із змінами імунореактивності при міастенії. Показано, що при гіперплазії вилочкової залози виявлено 70 %-ву кореляцію з HLA DR5. У хворих з пухлинним ураженням середостіння у 87,5 % випадків знайдено кореляцію з HLA-DR3-фенотипом. У них виявлено достовірне підвищення рівня IgE та IL-4. При тімомах відмічено високий рівень кореляції з ізоантигеном HLA-DR7 (66 %).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Balasa B., Deng C., Lee J., Bradley L. M., Dalton P. K., Christadoss P., Sarvetnick N. Interferon  $\gamma$  (ITF- $\gamma$ ) in necessary for the genesis of acetylcholine receptor-induced clinical experimental autoimmune myasthenia gravis in mice // J. Exp. Med.—1997.—186.—P. 385—391.
2. Кузин М. И., Гехт Б. М. Миастения.—М.: Медицина, 1996.—221 с.
3. Харченко В. П., Саркисов Д. С., Ветшев П. С., Заратьянц В. А. Болезни вилочковой железы.—М.: Триада-Х, 1998.
4. Rao V. P., Balasa B., Carayanniotis G. Mapping of thymoglobulin epitopes: presentation of a 9-mer pathogenic peptide by different mouse MHC class II isotypes // Immunogenetics.—1994.—40.—P. 352—357.
5. Kaul R., Shenoy M., Goluszko E., Christadoss P. Major histocompatibility complex class II gene disruption prevents experimental autoimmune myasthenia gravis // J. Immunol.—1994.—152.—P. 3152—3159.

6. *Bonini S., Rasi G., Matricardi P.* Infection and allergy // *Int. J. Immunorehabilit.*—2001.—3, N 2.—P. 35—42.
7. *Лайсек Р. П., Барчи Р. Л.* Миастения / Пер. с англ.—М.: Медицина, 1984.—270 с.
8. *Almon R. R., Andrew C. G., Appel S. H.* Serum globulin in myasthenia gravis: inhibition of alphabungarotoxin binding to acetylcholine receptors // *Science.*—1974.—186.—P. 55—57.
9. *Sela M.* Specific vaccines against autoimmune diseases // *C. r. Acad. Sci. III.*—1999.—322, N 11.—P. 933—938.
10. *Пинчинг А. Дж.* Болезни нервно-мышечного соединения: патофизиологические механизмы миастении и синдрома Итона-Ламберта // *Нейротрансмиттерные системы* / Под ред. Н. Дж. Легга.—М.: Медицина, 1982.—С. 26—38.
11. *Ярилин А. А.* Апоптоз и его место в иммунных процессах // *Иммунология.*—1996.—№ 6.—С. 10—22.
12. *Шевнюк М. М., Кривицкий Д. И., Федотов А. Ф.* Клинико-морфологический анализ опухолей вилочковой железы у больных миастенией // *Врачеб. дело.*—1988.—№ 8.—С. 75—77.
13. *Ярилин А. А., Гриневич Ю. А.* Структура тимуса и дифференцировка Т-лимфоцитов.—К.: Наук. думка, 1991.—211 с.
14. *Зайратьянц О. В., Ветшев П. С., Попова И. В., Ипполитов И. Х., Воронов Л. И.* Кортикостероидные тимомы с преобладанием клеток-нянек у больных миастенией // *Арх. патологии.*—1991.—53, № 1.—С. 15—20.
15. *Аскарлов Ш. А., Пинская Л. Б., Тургунов А. Б.* Генетические аспекты миастении // *Мед. журн. Узбекистана.*—1989.—№ 5.—С. 62—64.
16. *Kirchner T., Schalke B., Melms A.* Immunohistological patterns of non-neoplastic changes in the thymus in myasthenia gravis // *Virchows Arch. Abt. Zellpath. B.*—1986.—52, N 3.—P. 237—257.
17. *Константинова Н. А.* Методические рекомендации МЗ СССР.—М., 1986.—14 с.
18. *Лиманская О. Ю., Лиманский А. П.* Полимеразная цепная реакция с модифицированными праймерами // *Ультразвуковая диагностика.*—1995.—№ 6—7.—С. 71—77.

УДК 57.083.3+578.7+611.43+  
+612.017.1+616.74-009.17+616.438-006  
Надійшла до редакції 18.09.2000