

Л.М. Кузенкова^{1, 2}, Л.А. Пак¹, В.М. Студеникин^{1, 3}, Н.Н. Шатилова¹, Б.И. Бурсагова¹, И.Е. Смирнов¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Опыт применения препарата интерферона β -1a в лечении рассеянного склероза у детей

Контактная информация:

Кузенкова Людмила Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением психоневрологии и психосоматической патологии НЦЗД РАМН, доцент кафедры педиатрии с курсом детской ревматологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (499) 134-04-09, e-mail: kuzenkova@nczd.ru

Статья поступила: 17.09.2013 г., принята к печати: 28.10.2013 г.

Цель исследования: оценить влияние препарата интерферона β -1a для подкожного введения на содержание матричных металлопротеиназ 3, 8, 9 и цитокинов (фактор некроза опухоли α , трансформирующий фактор роста β 1) в сыворотке крови детей с ремиттирующим рассеянным склерозом. **Пациенты и методы:** проанализированы результаты лечения 32 пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом в возрасте 12–18 лет (22 девочки и 10 мальчиков). Эффективность лечения оценивали на основании данных о частоте обострений за 12 мес, данных магнитно-резонансной томографии и динамики содержания в сыворотке крови металлопротеиназ и цитокинов. **Результаты:** получены статистически значимые данные о снижении концентрации ($p < 0,05$) металлопротеиназ, их тканевого ингибитора и цитокинов в группе детей, лечившихся препаратом интерферона β -1a для подкожного введения. **Выводы:** препарат интерферона β -1a высокоэффективен в лечении ремиттирующего рассеянного склероза у детей и подростков.

Ключевые слова: дети, рассеянный склероз, матричные металлопротеиназы, цитокины, интерфероны β -1a.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (5): 24–29)

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее демиелинизирующее заболевание нервной системы, характеризующееся многоочаговостью поражения белого вещества центральной нервной системы (ЦНС), а также серого вещества и периферической нервной системы. РС — широко распространенная болезнь нервной системы, занимающая 2-е место по частоте встречаемости у взрослых после черепно-мозговых

травм (ЧМТ), а у детей — после эпилепсии. В последние годы отмечается рост заболеваемости РС, что обусловлено не только совершенствованием методов диагностики, но и увеличением абсолютного числа заболевших. По имеющимся данным, за последние 70 лет заболеваемость РС возросла приблизительно в 5 раз [1, 2].

В настоящее время общепризнанной считается мультифакториальная этиология заболевания, обусловленная сочетанием неблагоприятных факторов внешней

L.M. Kuzenkova^{1, 2}, L.A. Pak¹, V.M. Studenikin^{1, 3}, N.N. Shatilova¹, B.I. Bursagova¹, I.E. Smirnov¹

¹ Scientific Centre of Children Health of RAMS, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow Medical State University, Russian Federation

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Experience in Interferon β -1a Use for Treatment of Multiple Sclerosis in Children

Aim: to evaluate the impact of subcutaneous interferon β -1a on matrix metalloproteinases 3, 8, 9 (MMP), cytokines (tumor necrosis factor α — TNF α , and transforming growth factor β 1 — TGF β 1) levels in serum of children with relapsing-remitting multiple sclerosis.

Patients and methods: the results of treatment of 32 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis aged 12–18 years (22 girls and 10 boys) were analyzed. Treatment efficacy was assessed by the number of relapsing-remitting multiple sclerosis exacerbations during 12 months, MRI data, MMP and cytokines dynamics in serum. **Results:** statistical evidence acquired for MMPs, their tissue inhibitor and cytokines levels decrease ($p < 0,005$) in patients receiving therapy with subcutaneous INF β -1a. **Conclusions:** subcutaneous interferon β -1a is highly efficient in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in children and adolescents.

Key words: children, multiple sclerosis, matrix metalloproteinases, cytokines, interferon β -1a.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (5): 24–29)

среды (климатогеографических, токсических, диетических, инфекционных и других) и генетической предрасположенности, детерминирующей особенности иммунного ответа и определенный вид метаболизма — предрасположенность к ускоренному катаболизму белков при недостаточности функции миелинпродуцирующих олигодендроцитов, результатом чего становится хроническое воспаление, аутоиммунные реакции и демиелинизация [1, 2].

Данные, полученные в последние годы с использованием морфологических, иммунологических и нейровизуализационных методов исследования, в значительной степени изменили традиционные представления о РС как заболевании ЦНС, которое характеризуется ремиттирующим течением, приводящим к разрушению только миелина проводников головного и спинного мозга. Установлено, что даже в фазе клинической ремиссии патологический процесс продолжается: с самого начала заболевания страдают осевые цилиндры нервного волокна, и помимо белого вещества ЦНС также поражается серое вещество коры и подкорковых образований [1, 2].

Различные варианты течения РС, гетерогенность его клинических проявлений, различный эффект иммуномодулирующей терапии при одинаковых клинических формах болезни позволяют предполагать наличие различных патогенетических звеньев повреждения ЦНС при этом заболевании.

В качестве основных механизмов развития РС рассматривают следующие:

- нарушения в иммунной системе;
- функциональные изменения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), а также вне ГЭБ;
- воспаление;
- демиелинизация;
- потеря аксонов;
- «скарринг»-процесс;
- процессы ремиелинизации/регенерации.

Основной гипотезой иммунопатогенеза РС является предположение об активном проникновении через поврежденный ГЭБ Т лимфоцитов, активированных антигенами миелина. Показателем нарушения проницаемости ГЭБ служит появление в сыворотке крови и спинномозговой жидкости больных антигенов мозговой ткани. Главными аутоантигенами являются основной белок миелина, миелинассоциированный гликопротеин, миелинолигодендроцитарный гликопротеин, протеолипидный протеин и др. В результате взаимодействия антигенов и антител Т лимфоциты-хелперы 1-го типа (T_{H1}) начинают продуцировать провоспалительные цитокины — интерлейкины (ИЛ) 1 и 2, фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерферон γ (ИФН γ), лимфотоксин, которые играют важную роль в хронизации воспалительного и иммунного аутоагрессивного процесса в ЦНС [3, 4].

Избыток ФНО α — основной патогенный фактор в развитии РС, усиливающий экспрессию молекул адгезии и антигенпрезентации на эндотелии сосудов, повышающий проницаемость ГЭБ, активирующий клетки микроглии. ФНО α способствует гибели олигодендроцитов и нейронов, активируя синтазу оксида азота, который является потенциальным медиатором первичной демиелинизации, связанной с активацией микроглии.

В то же время Т лимфоциты-хелперы 2-го типа (T_{H2}) секретируют противовоспалительные цитокины ИЛ 4, ИЛ 10, ИЛ 13, обладающие антагонистическим действи-

ем по отношению к T_{H1} и оказывающие стимулирующее влияние на дифференцировку Т лимфоцитов в T_{H2} .

Существует мнение, что активность РС обусловлена дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами. Именно на этом основана современная иммуномодулирующая терапия, целью которой является предотвращение обострений, увеличение длительности ремиссий, и следовательно, замедление накопления неврологического дефицита.

Особая роль в патогенезе РС принадлежит матричным металлопротеиназам (ММП). Они представляют собой группу более чем из 20 цинкзависимых эндопептидаз, которые подразделяют на желатиназы (ММП-2 и ММП-9), коллагеназы (ММП-1, ММП-8, ММП-13), стромализины (ММП-3, ММП-10, ММП-11), металлопротеазы мембранного типа (ММП-14, ММП-15, ММП-16, ММП-17) и другие (ММП-7 и ММП-12). ММП известны как триггеры MAP-киназного пути (MAP-киназы, mitogen-activated protein kinase — серин-треониновые протеинкиназы, активируемые в результате митогенной стимуляции клетки). Киназный каскад приводится в действие вследствие последовательной активации одного фермента другим, стоящим «выше» в сигнальном пути. ММП-7 и -9 продуцируются астроцитами и макроглией под влиянием провоспалительных цитокинов и играют важную роль в повышении проницаемости ГЭБ, миграции аутореактивных Т клеток в паренхиму ЦНС, а также в механизмах демиелинизации [4–7].

Лидирующее положение среди средств патогенетической терапии РС у детей в настоящее время занимают препараты ИФН β -1a (в частности, Генфаксон). ИФН β -1a ближе по строению к натуральному ИФН β , что обуславливает высокую активность этой категории лекарственных средств и их лучшую переносимость. Механизм действия ИФН β -1a заключается в угнетении пролиферации Т клеток, снижении содержания провоспалительных (ФНО α , ИФН γ , ИЛ 1 и 2) и увеличении концентрации противовоспалительных (ИЛ 4, 10 и другие) цитокинов [1–4].

Цель исследования: оценить влияние лечения препаратом ИФН β -1a на содержание ММП-3, ММП-8, ММП-9 и цитокинов (ФНО α и ТФР β 1) в сыворотке крови детей с ремиттирующим РС (PPC).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

В отделении психоневрологии и психосоматической патологии ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН наблюдались 32 пациента в возрасте от 12 до 18 лет, страдающие PPC, из них 22 (68,75%) девочки и 10 (31,25%) мальчиков. Диагноз был установлен в соответствии с критериями W.I. McDonald и соавт. (2001), обновленными С.Н. Polman и соавт. (2005, 2010). Средний балл по шкале EDSS составил 2,56.

Препаратом ИФН β -1a в концентрации 22 мкг в 0,5 мл лечился 21 ребенок; еще 11 пациентам лечение проводилось препаратом с содержанием 44 мкг в 0,5 мл в течение 12 мес. Референтную группу составили 15 здоровых детей аналогичного возраста, а группу сравнения — 15 пациентов с PPC, не получавшие лечения препаратами, изменяющими течение РС.

Предшествующая терапия

До начала описываемой терапии 18 (56,25%) детей лечились другим препаратом ИФН β -1a для подкожного

введения. Еще 7 (21,8%) больных ранее в течение 2 лет получали препарат ИФН β -1а для внутримышечного введения. В связи с возникновением 2 и более обострений РС, требующих проведения пульс-терапии метилпреднизолоном и сеансов плазмафереза, эти дети были переведены на лечение высокодозным препаратом ИФН β (44 мкг или 12 млн МЕ в 0,5 мл).

Семеро (21,87%) детей получали данное средство без предшествующей терапии другими препаратами, изменяющими течение РС.

Методы исследования

Всем пациентам проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование. Была выполнена динамическая магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга на томографе Signa HDx 1,5 T (США) с внутривенным контрастированием гадобутролом (режимы T-1W, T-2W, FLAIR в 3 ортогональных проекциях — сагитальной, коронарной и аксиальной). МРТ-исследования проводили каждые 3 мес.

У всех наблюдаемых исследовали содержание ММП-3, -8, и -9, тканевого ингибитора металлопротеиназ (ТИМП-1) и цитокинов в сыворотке крови, для чего использовали метод твердофазного ферментсвязанного иммуносорбентного анализа (ELISA) с помощью специальных наборов реагентов (Bender MedSystems, Австрия). На момент исследования все пациенты находились в стадии ремиссии РС.

Исследуемый препарат

Генфаксон (Laboratory Tuteur S.A.C.I.F.I.A./MR Pharma S.A., Аргентина) — раствор для подкожного введения в шприцах по 0,5 мл/22 мкг (6 млн МЕ) и 0,5 мл/44 мкг (12 млн МЕ). Это рекомбинантный человеческий ИФН, полученный методом генной инженерии с использованием культуры клеток яичника китайского хомячка. Последовательность аминокислот в молекуле ИФН β -1а идентична таковой эндогенного человеческого ИФН β . Препарат обладает иммуномодулирующими, противовирусными и антипролиферативными свойствами.

Схема введения препарата

Препарат вводили подкожно 3 раза в нед с обязательной ротацией мест инъекций.

Оценка эффективности терапии

При оценке эффективности препарата ИФН β -1а для подкожного введения учитывали число обострений (экзацербаций) РС за период 12 мес.

Статистическая обработка данных

Анализ результатов исследования производили с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 6 (StatSoft Inc., США). Для описания количественных показателей использовали среднее $\pm$ стандартное отклонение с указанием объема выборки при нормальном распределении признака. Медиана, объем выборки, 25-й и 75-й перцентили применяли в случае неподчинения выборки закону нормального распределения. Для сравнения дискретных величин был выбран критерий Пирсона χ^2 , а также точный критерий Фишера.

Анализировали средние значения изучаемых показателей, их минимальные и максимальные значения, стандартные отклонения, медиану, размах, квартили, число валидных случаев (для количественных переменных).

При анализе количественных показателей для попарного сравнения зависимых переменных с нормальным распределением применялся параметрический t -критерий Стьюдента для связанных групп. Для попарного сравнения переменных, не обладающих нормальным распределением, использовали U -критерий Манна–Уитни для несвязанных групп и критерий Вилкоксона для связанных. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика клинических показателей активности рассеянного склероза

У 18 (56,25%) пациентов, ранее получавших другой препарат ИФН β -1а для подкожного введения, после перехода на исследуемый препарат в соответствующих дозировках отрицательной динамики по клиническим характеристикам зарегистрировано не было.

Семеро детей (21,87%), ранее в течение 2 лет лечившихся препаратом ИФН β -1а для внутримышечного введения, в связи с возникновением 2 и более обострений РС, требующих проведения пульс-терапии метилпреднизолоном и сеансов плазмафереза, были переведены на высокодозный препарат ИФН β -1а (44 мкг или 12 млн МЕ в 0,5 мл). При этом на фоне описываемого лечения у 3 (42,8%) детей экзацербации не зарегистрированы, у 2 (28,6%) отмечено снижение частоты клинических обострений до 1 в год, а еще у 2 (28,6%) не было достигнуто положительной динамики, что обусловило их перевод на терапию глатирамера ацетатом.

При оценке клинической эффективности исследуемого препарата у 7 (21,8%) детей, получавших его без предшествующей терапии другими препаратами, изменяющими течение РС, в 5 (71,4%) случаях отмечено, что число обострений РС за год снизилось с 3 до 1. У 2 (28,6%) пациентов до начала терапии было зарегистрировано по 2 клинических обострения; после начала и на фоне лечения обострения не возникали.

Динамика нейровизуализационных данных, отражающих активность заболевания

Результаты МРТ представлены в табл. 1.

У 18 (56,25%) пациентов, ранее получавших терапию другим препаратом ИФН β -1а для подкожного введения, после перехода на исследуемое средство отрицательной динамики по нейровизуализационным (МРТ) характеристикам зарегистрировано не было.

Более чем у 1/3 детей (40,63%) отмечена положительная динамика в виде уменьшения числа очагов в головном и/или спинном мозге при проведении МРТ головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием. Суммируя эти данные с полученными у больных без значимой динамики по данным МРТ (18,76%), можно констатировать, что более чем у половины (59,4%) пациентов имела место тенденция к стабилизации патологического процесса.

Динамика лабораторных показателей активности заболевания

Результаты исследования содержания ММП и цитокинов в сыворотке крови наблюдаемых представлены в табл. 2.

Получены статистически значимые различия в содержании ММП, ТИМП-1 и цитокинов между группами детей, получавших и не получавших терапию Генфаксоном.

Таблица 1. Данные магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга у детей с ремиттирующим рассеянным склерозом, получавших лечение препаратом интерферона β -1а для подкожного введения

Наличие и локализация очагов демиелинизации в центральной нервной системе	n	%
Отсутствие значимой динамики по данным магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием	6	18,76
Появление новых контраст-негативных очагов в головном мозге	7	21,87
Появление новых контраст-негативных очагов в спинном мозге	2	6,25
Появление контраст-позитивных очагов в головном мозге	3	9,37
Появление контраст-позитивных очагов в спинном мозге	1	3,12
Положительная динамика в виде уменьшения числа очагов в головном и/или спинном мозге	13	40,63

Таблица 2. Содержание металлопротеиназ-3, -8, -9 и их тканевого ингибитора-1, а также фактора некроза опухоли α и трансформирующего фактора роста β_1 в сыворотке крови детей с ремиттирующим рассеянным склерозом, получавших препарат интерферона β -1а для подкожного введения (средние значения)

Изученные соединения	Содержание матриксных металлопротеиназ и цитокинов при лечении препаратами интерферона β		Референтная группа (n = 15) (r)	Группа сравнения (без терапии) (n = 15) (s)
	Препарат ИФН β -1а в концентрации 22 мкг в 0,5 мл (n = 21) (b)	Препарат ИФН β -1а в концентрации 44 мкг в 0,5 мл (n = 11) (c)		
ММП-9, нг/мл	269,2 $\pm$ 31,11* b, r; b, s	221,16 $\pm$ 21,18* c, r; c, s	127,32 $\pm$ 12,1	328,17 $\pm$ 23,16
ТИМП-1, нг/мл	309,43 $\pm$ 31,78* b, r; b, s;	302,24 $\pm$ 22,29* c, s	300,56 $\pm$ 17,6	404,52 $\pm$ 21,26
ММП-3, нг/мл	5,28 $\pm$ 0,41* b, r; b, s	4,97 $\pm$ 0,42* c, s	4,15 $\pm$ 1,42	7,39 $\pm$ 0,44
ММП-8, нг/мл	14,99 $\pm$ 0,47* b, s	14,04 $\pm$ 0,39* c, s	13,35 $\pm$ 2,18	17,39 $\pm$ 1,06
ФНО α , нг/мл	6,18 $\pm$ 1,05* b, s	5,74 $\pm$ 0,89* c, s	3,05 $\pm$ 0,36	7,99 $\pm$ 1,11
ТФР β_1 , нг/мл	31,99 $\pm$ 2,51* b, s	32,94 $\pm$ 2,84* c, s; c, r	15,42 $\pm$ 2,75	26,94 $\pm$ 2,53

Примечание. * — статистически значимые различия показателей между сравниваемыми группами ($p < 0,05$).

У всех детей и подростков с РРС, лечившихся препаратом, имело место статистически значимое снижение уровня исследованных показателей по сравнению с группой пациентов, не получавших его ($p < 0,05$). Существенным представляется тот факт, что содержание изученных соединений в сыворотке крови больных, лечившихся ИФН β -1а, достоверно не зависело от дозы препарата. У всех пациентов, получавших ИФН β -1а (с содержанием 22 мкг и 44 мкг в 0,5 мл), положительный эффект обеспечивался преимущественно за счет снижения активности патологического процесса [8].

Таким образом, анализ изменения сывороточной концентрации ММП в группе детей с РРС, лечившихся препаратами ИФН β -1а и без него, показал, что указанный препарат способствует снижению активности патологического процесса при РРС, о чем свидетельствует существенное снижение содержания ММП и нормализация концентрации ТИМП-1 [8].

Нежелательные явления и отмена препарата

На фоне титрования дозы препарата у 9 (28,1%) больных зафиксировано наличие умеренной гиперемии

в местах инъекций препарата и гриппоподобный синдром, который купировался в течение первых 3 нед лечения приемом ибупрофена у 4 (12,5%) детей.

В дальнейшем побочных эффектов не отмечалось. Препарат ИФН β -1а для подкожного введения переносился детьми удовлетворительно.

Выбывание из исследования

За весь срок наблюдения из исследования не выбыл ни один из пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования последних лет по детализации различных звеньев патогенеза РС продемонстрировали, в частности, важную роль ММП в повышении проницаемости ГЭБ. Присутствие протеаз в ликворе больных РС было установлено около 20 лет назад. Некоторые из этих протеаз были недавно идентифицированы как ММП. Показано, что ММП-9 отсутствует в ликворе здоровых людей, но обнаруживается у больных РС и другими воспалительными заболеваниями нервной системы [3, 5, 9, 10].

F. Bernal и соавт. (2009) исследовали содержание ММП у взрослых пациентов с РС, получавших препараты ИФН β , и выявили у них снижение концентрации ММП-8, -9 и -19 в ответ на лечение, тогда как уровень других ММП оставался неизменным в течение долгого времени [10].

T. Kanesaka и соавт. исследовали содержание ММП-3 в сыворотке крови у 47 совершеннолетних пациентов с РРС (каждые 4 нед на протяжении 15 мес) и установили, что указанный показатель коррелирует с активностью болезни [11]. Отмечалось значительное повышение уровня ММП-3 при обострении РС с последующей их нормализацией в течение 1 мес. Предполагается, что описываемая динамика ММП-3 сопряжена с нарушениями ГЭБ во время обострения РС [11].

По данным, представленным M. Comabella и соавт., терапия препаратами ИФН β сопровождалась снижением содержания ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке крови больных РРС [12]. Аналогичные сведения приводятся в новейшем обзоре, представленном M. A. Javid и соавт. [13].

Единственная публикация, посвященная изучению роли ММП и их тканевых ингибиторов при лечении РС у детей и присутствующая в электронной базе данных PubMed, принадлежит U. Yilmaz и соавт. [14]. При оценке уровней ММП-7, -9 и ТИМП-1 в сыворотке крови у 14 детей с РРС, среди которых лечение препаратами ИФН β получали 8 пациентов, турецкие исследователи обнаружили, что ММП-9 и соотношение ММП-9/ТИМП-1 были выше в группе больных, получавших описываемую терапию (по сравнению с соответствующими показателями у пациентов контрольной группы). К 12-му мес лечения ИФН β эти показатели достоверно снижались, чего не наблю-

дилось у пациентов с РРС, не получавших препараты, изменяющие течение РС. Концентрация ММП-7 в сыворотке крови у детей с РРС была ниже, чем в контрольной группе. Среди детей, получавших ИФН β , она существенно нарастала (статистически значимых изменений у пациентов, не получавших препарат, не зарегистрировано). Авторы пришли к выводу, что при РС у детей происходит явное смещение соотношения ММП-9/ТИМП-1 в сторону протеолитической активности, а лечение препаратами ИФН β оказывает благоприятный эффект на описываемые нарушения баланса [14].

По нашим данным, у детей с РРС отмечалось статистически достоверное повышение содержания ММП-3, -8 и -9, а также ТИМП-1 в сыворотке крови. Кроме того, у пациентов установлено наличие обратной корреляции между концентрацией в сыворотке крови указанных ММП и терапией исследуемым препаратом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты согласуются с представлениями об иммуномодулирующих терапевтических эффектах ИФН β , которые предположительно связаны, во-первых, с влиянием на презентацию антигенов лимфоцитам, угнетением пролиферации и активации воспалительных клеток, с подавлением продукции провоспалительных цитокинов и изменением цитокинового профиля со смещением в сторону противовоспалительного фенотипа, а также с уменьшением поступления лейкоцитов в ЦНС через ГЭБ (за счет влияния на молекулы адгезии, хемокины и ММП); во-вторых, с индуцированием синтеза ТФР β_1 , что в конечном итоге обуславливает частичное восстановление нейронов [15, 16].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бойко А. Н., Столяров И. Д., Сидоренко Т. В., Кулакова О. В., Кольяк Е. В., Петров А. М., Ильвес А. Г., Никифорова И. Г., Фаворова О. О., Гусев Е. И. Патогенетическое лечение рассеянного склероза: настоящее и будущее. *Журн. неврол. психиатрии*. 2009; 109 (7, вып. 2): 90–99.
- Шmidt Т. Е., Яхно Н. Н. Рассеянный склероз. М.: Медицина. 2003. 160 с.
- Chaudhary A. K., Singh M., Bharti A. C., Asotra K., Sundaram S., Mehrotra R. Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases and their inhibitors in potentially malignant and malignant lesions of the head and neck. *J. Biomed. Sci.* 2010; 17: 10. Doi: 10.1186/1423-0127-17-10.
- Lopatinskaya L., Zwemmer J., Uitdehaag B., Lucas K., Polman C., Nagelkerken L. Mediators of apoptosis Fas and FasL predict disability progression in multiple sclerosis over a period of 10 years. *Mult. Scler.* 2006; 12 (6): 704–709.
- Boz C., Ozmenoglu M., Velioglu S., Kilinc K., Orem A., Alioglu Z., Altunayoglu V. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP-1) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with interferon beta. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2006; 108 (2): 124–128.
- Candelario-Jalil E., Yang Y., Rosenberg G. A. Diverse roles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in neuroinflammation and cerebral ischemia. *Neuroscience*. 2009; 158 (3): 983–984.
- Mazzini F., Nuti E., Petri A., Rossello A. Immobilization of matrix metalloproteinase 8 (MMP-8) for online drug screening. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2011; 879 (11–12): 756–762.
- Шатилова Н. Н. Динамика активности матриксных металлопротеиназ и маркеров апоптоза при рассеянном склерозе у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2013. 24 с.
- Бойко А. Н., Лащ Н. Ю., Сланова А. В., Силуянова В. А., Кулакова О. Г., Фаворова О. О. Мониторинг уровня матриксной металло-

- протеиназы 9 (ММП-9) в оценке уровня патологического процесса у больных с ремитирующим течением рассеянного склероза. *Нейроиммунология*. 2004; II (2): 94.
- Bernal F., Elias B., Hartung H. P., Kieseier B. C. Regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors by interferon-beta: a longitudinal study in multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.* 2009; 15 (6): 721–727.
- Kanesaka T., Mori M., Hattori T., Oki T., Kuwabara S. Serum matrix metalloproteinase-3 levels correlate with disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2006; 77 (2): 185–188.
- Comabella M., Rio J., Espejo C., Ruiz de Villa M., Al-Zayat H., Nos C., Deisenhammer F., Baranzini S. E., Nonell L., Lopez C., Julia E., Oksenberg J. R., Montalban X. Changes in matrix metalloproteinases and their inhibitors during interferon-beta treatment in multiple sclerosis. *Clin. Immunol.* 2009; 130 (2): 145–150.
- Javid M. A., Abdallah M. N., Ahmed A. S., Sheikh Z. Matrix metalloproteinases and their pathological upregulation in multiple sclerosis: an overview. *Acta Neurol. Belg.* 2013; Sep. 4. [Epub ahead of print].
- Yilmaz U., Gucuyener K., Atak A., Aral A., Gurkas E., Demir E., Serdaroglu A. Matrix metalloproteinase-7 and matrix metalloproteinases-9 in pediatric multiple sclerosis. *Pediatr. Neurol.* 2012; 47 (3): 171–176.
- Ostrand-Rosenberg S., Sinha P., Chornoguz O., Ecker C. Regulating the suppressors: apoptosis and inflammation govern the survival of tumor-induced myeloid-derived suppressor cells (MDSC). *Cancer Immunol. Immunother.* 2012; 61 (8): 1319–1325.
- Raine C. S., Bonetti B., Cannella B. Multiple sclerosis: expression of molecules of the tumor necrosis factor ligand and receptor families in relationship to the demyelinated plaque. *Rev. Neurol. (Paris)*. 1998; 154 (8–9): 577–585.