

- cerebral small vessel disease. *Cerebrovasc. Dis.* 2013; 36(2): 131–8.
19. **Franks Z.G., Campbell R.A., Andrew S., Weyrich A.S., Rondina M.T.** Platelet-leukocyte interactions link inflammatory and thromboembolic events in ischemic stroke. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010; 1207: 11–7.
  20. **Terpotilli N.A., Moskowitz M.A., Plesnila N.** Nitric oxide: considerations for the treatment of ischemic stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2012; 32(7): 1332–46.
  21. **Zainiddinova R.S., Smirnov I.E., Ivanov V.A.** Perinatal and hypoxic brain injuries in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2011; 2: 23–9 (in Russian).
  22. **Sapira V., Cojocar I.M., Lilies G., Grigorian M., Cojocar M.** Study of endothelin-1 in acute ischemic stroke. *Rom. J. Intern. Med.* 2010; 48(4): 329–32.
  23. **Faraco G., Moraga A., Moore J., Anrather J., Pickel V.M., Iadecola C.** Circulating endothelin-1 alters critical mechanisms regulating cerebral microcirculation. *Hypertension.* 2013; 62(4): 759–66.
  24. **Andresen J., Shafi N.I., Bryan R.M.** et al. Endothelial influences on cerebrovascular tone regulation of the cerebral circulation endothelial influences on cerebrovascular tone. *J. Appl. Physiol.* 2006; 100: 318–27.
  25. **Lampl Y., Fleminger G., Gilad R., Galron R., Sarova-Pinhas I., Sokolovsky M.** Endothelin in cerebrospinal fluid and plasma of patients in the early stage of ischemic stroke. *Stroke.* 1997; 28(10): 1951–5.
  26. **Haywood S., Liesner R., Pindora S., Ganesan V.** Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review. *Arch. Dis. Child.* 2005; 90(4): 402–5.
  27. **Martinelli I., Battaglioli T., Pedotti P., Cattaneo M., Mannucci P.M.** Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood.* 2003; 102(4): 1363–6.
  28. **Joachim E., Goldenberg N.A., Bernard T.J., Armstrong-Wells J., Stabler S., Manco-Johnson M.J.** The Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (MTHFR c.677C>T) and elevated plasma homocysteine levels in a U.S. pediatric population with incident thromboembolism. *Thromb. Res.* 2013; 132(2): 170–4.
  29. **Akar N., Akar E., Yilmaz E., Deda G.** Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in Turkish children with cerebral infarct and effect on factor V 1691 A mutation. *J. Child. Neurol.* 2001; 16(4): 294–5.
  30. **Pinelis V.G., Gromyko O.E., Averianova N.S., Zhurkova N.S., Kondakova O.B., Nechaeva N.L., Kuzenkova L.M., Evdokimova A.N., Asanov A.Yu.** Polymorphism of genes of thrombophilia in children with acute violations of cerebral circulation. In: Baranov V.S., ed. *Prenatal diagnosis and genetic passport as the basis for preventive medicine in the era of nanotechnology.* Novosibirsk: NSK Region. 2012. 92 (in Russian).
  31. **Studenikin V.M., Tutsunchuzhaeva S.Sh., Nechaeva N.L., Borovik T.E., Kuzenkova L.M., Shelkovskiy V.I., Pak L.A., Zvonkova N.G.** Strokes in children and possibilities neurodietology. *Spravochnik pediatria.* 2012; 4: 4–17 (in Russian).
  32. **Dolgov V.V., Svirin P.V.** Laboratory diagnosis of disorders of hemostasis. Moscow-Tver: Triada. 2005; 227 (in Russian).
  33. **Smirnov I.E., Rovenskaya Yu.V., Zayniddinova R.S., Kucherenko A.G.** Time course of changes in apoptotic factors in perinatal lesions of the central nervous system in babies in the first year of life. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2011; 6: 4–8 (in Russian).

Поступила 01.11.13

Сведения об авторах:

**Смирнов Иван Евгеньевич**, доктор мед. наук, проф., зам. директора по науч. работе НИИ педиатрии ФГБУ «НЦЗД» РАМН, e-mail: smirnov@nczd.ru; **Нечаева Надежда Леонидовна**, канд. мед. наук, сотр. отд-ния психоневрологии и психосоматической патологии НИИ педиатрии ФГБУ «НЦЗД» РАМН; **Кучеренко Алла Георгиевна**, доктор мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. патофизиологии с блоком радионуклидных исследований НИИ педиатрии ФГБУ «НЦЗД» РАМН; **Кузенкова Людмила Михайловна**, доктор мед. наук, проф., зав. отд-нием психоневрологии и психосоматической патологии НИИ педиатрии ФГБУ «НЦЗД» РАМН, e-mail: kuzenkova@nczd.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.832-004.2-053.2-085.373:578.245]-074

**Л.А. Пак, И.Е. Смирнов, А.Г. Кучеренко, Л.М. Кузенкова, Б.И. Бурсагова, Н.Н. Шатилова**

## ИЗМЕНЕНИЯ ПРОДУКЦИИ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ЦИТОКИНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ ПРЕПАРАТАМИ ИНТЕРФЕРОНА-В

ФГБУ Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1

Представлены данные анализа изменений сывороточных уровней матриксных металлопротеиназ и цитокинов у 47 детей с ремиттирующим рассеянным склерозом, получавших лечение препаратом ИНФ-β<sub>1a</sub> (генфаксон) и не получавших препараты, изменяющие течение рассеянного склероза. Установлено, что применение такой терапии сопровождалось существенным уменьшением содержания матриксной металлопротеиназы (ММП) 9 (более чем в 2 раза) и нормализацией содержания тканевого ингибитора ТИМП-1, что способствовало уменьшению активности болезни и обеспечивало эффективность лечения. Предлагается использовать определение уровней ММП-9 в качестве биомаркера эффективности лечения РРС у детей.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, дети, матриксные металлопротеиназы, цитокины, фактор некроза опухолей α, трансформирующий фактор роста β, препараты интерфероны β<sub>1a</sub>, генфаксон

L. A. Pak, I. E. Smirnov, A. G. Kucherenko, L. M. Kuzenkova, B. I. Bursagova, N. N. Shatilova

CHANGES IN PRODUCTION OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND CYTOKINES IN THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS IN CHILDREN WITH INTERFERON BETA DRUGS

Scientific Centre of Child Healthcare, 2, building 1, Lomonosov avenue, Moscow, Russian Federation, 119991

There are presented the data of analysis of changes in serum levels of matrix metalloproteinases and cytokines in 47 children with MS treated with Interferon beta-1a preparations (GENFAXON) and those who not received drugs altering the course of multiple sclerosis. The use of such therapy was established to be accompanied by a pronounce decrease in the MMP-9 content (more than 2-fold), and the normalization of the content of TIMP-1, that contributed to the reduction of disease activity and provide an effective treatment. It is suggested to use the evaluation of the levels of MMP-9 as a biomarker of efficacy of treatment for MS in children.

**Key words:** multiple sclerosis, children, matrix metalloproteinases (MMPs), cytokines, tumor necrosis factor α (TNFα), transforming growth factor β1, interferon β1a drugs, Genfaxon

**Р**ассеянный склероз (РС) – хроническое прогрессирующее демиелинизирующее заболевание нервной системы, характеризующееся многоочаговостью поражения головного и спинного мозга, а также периферической нервной системы [1, 2]. В последние годы отмечается рост заболеваемости РС. Это обусловлено не только совершенствованием методов диагностики, но и абсолютным ростом числа заболевших [3, 4]. В основе РС лежит универсальный дегенеративно-воспалительный процесс, развивающийся в строгой стадийноспецифической последовательности. Результатом процесса, в котором активно участвует дефектный гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), являются очаговые разрушения миеллина (в виде миелиновых «бляшек») и гибель олигодендроцитов [4, 5]. При относительной сохранности аксонов демиелинизация при РС носит прогрессирующий характер и является первичной [4, 6].

Различные варианты течения РС, гетерогенность его клинических проявлений, разные эффекты иммуномодулирующей терапии при одинаковых клинических формах предполагают наличие различных патогенетических механизмов повреждения ЦНС при этом заболевании [6, 7].

В настоящее время выделяют несколько ведущих патогенетических механизмов РС: нарушения со стороны иммунной системы; функциональные изменения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ); воспалительные повреждения; демиелинизация; потеря аксонов; «скарринг»-процессы (формирование нейрोगлиальных рубцов) и процессы ремиелинизации/регенерации [3, 5, 7, 8].

Проведенные в последние годы исследования по детализации различных звеньев патогенеза РС, в частности, показали важную роль матриксных металлопротеиназ (ММП) в повышении проницаемости ГЭБ и прогрессировании РС [9, 10]. ММП представляют собой группу из более чем 20 цинкзависимых эндопептидаз, которые распределяются на желатиназы (ММП-2 и 9), коллагеназы (ММП-1, 8, 13), стромализины (ММП-3, 10, 11), металлопротеиназы мембранного типа (ММП-14, 15, 16, 17) и др. (ММП-7 и 12). ММП известны как триггеры MAP-киназного пути (MAP-киназы (mitogen activated protein kinases) –серин/треониновые протеинкиназы, активируемые в результате митогенной стимуляции клетки [9, 10]. Киназный каскад возникает как следствие последовательной активации одного фермента другим, стоящим «выше» в сигнальном пути [11, 12]. ММП-7 и ММП-9 продуцируются астроцитами и микроглией под влиянием провоспалительных цитокинов и играют важную роль в повышении проницаемости ГЭБ, миграции аутореактивных Т-клеток в паренхиму центральной нервной системы, механизмах демиелинизации [13, 14]. Выявлено, что ММП-9 отсутствует в ликворе у здоровых людей и выявляется у больных РС и другими воспалительными заболеваниями нервной системы [15, 16]. Анализ изменений уровней

ММП в сыворотке крови взрослых пациентов с РС, находящихся на терапии препаратами интерферона (ИФН)  $\beta$ , показал, что в ответ на эффекты терапии препаратами ИФН- $\beta$  отмечалось снижение уровней ММП-8, ММП-9, ММП-19, тогда как концентрации других ММП оставались неизменными в течение долгого времени [17].

Основной гипотезой иммунопатогенеза РС является положение об активном проникновении через поврежденный ГЭБ активированных к антигенам миеллина Т-лимфоцитов [6, 18]. Показатель нарушения проницаемости ГЭБ – появление в сыворотке крови и спинно-мозговой жидкости больных антигенов мозговой ткани. Главными аутоантигенами являются: основной белок миеллина, миелинассоциированный гликопротеин, миелинолигодендроцитарный гликопротеин, протеолипидный протеин и др. [4, 9]. В результате взаимодействия антигенов и антител Th1-лимфоциты начинают продуцировать провоспалительные цитокины: ИЛ-1, ИЛ-2, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), ИФН- $\gamma$ , лимфотоксин, которые играют основную роль в хронизации воспалительного и аутоиммунного процессов в ЦНС [19, 20]. ФНО $\alpha$  является одним из основных патогенных факторов в развитии РС, усиливая экспрессию молекул адгезии и антигенпредставления на эндотелии сосудов, повышая проницаемость ГЭБ, активируя клетки микро- и астроглии, способствуя гибели олигодендроцитов и нейронов, активируя синтазу оксида азота, которая является потенциальным медиатором первичной демиелинизации, связанной с активацией микроглии [1, 4, 7, 12, 19]. В то же время Th2-лимфоциты секретируют противовоспалительные цитокины – ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, обладающие антагонистическим действием по отношению к Th1-лимфоцитам, оказывая стимулирующее влияние на дифференцировку Т-лимфоцитов в сторону Th2-профиля [13, 14]. Существует мнение, что активность заболевания обусловлена дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами [21, 22]. Именно на этом и основана современная иммуномодулирующая терапия, целью которой является предотвращение обострений, увеличение длительности ремиссий и, следовательно, замедление накопления неврологического дефицита [23–25]. На сегодняшний день лидирующее положение среди препаратов патогенетической терапии рассеянного склероза у детей занимают препараты ИФН- $\beta_{1a}$  (генфаксон, ребиф и авонекс). ИФН- $\beta_{1a}$  ближе по строению к натуральному ИФН- $\beta$ , что обуславливает его высокую активность и лучшую переносимость. Механизм действия ИФН- $\beta_{1a}$  заключается в угнетении пролиферации Т-клеток, снижении уровня провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1, ИЛ-2), увеличении уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10 и др.) [3, 5, 26].

Все вышеизложенное определило цель настоящего исследования – оценить влияние терапии препаратом ИФН- $\beta_{1a}$  (генфаксон) на уровни ММП-9, ММП-8, ММП-3 и цитокины: ФНО $\alpha$ , трансформирующий фактор роста  $\beta_1$  (ТФР $\beta_1$ ) в сыворотке крови детей с ремиттирующим рассеянным склерозом (РРС).

Для корреспонденции: Пак Лолита Алиевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния психоневрологии и психосоматической патологии НИИ педиатрии ФГБУ НЦЗД РАМН.

## Материалы и методы

Наблюдались 47 пациентов в возрасте от 12 до 18 лет, из них было 32 больных, страдающих ремиттирующим рассеянным склерозом. Из них 21 ребенок находился на терапии генфаксоном 22, а 11 детей – генфаксоном 44 в течение 12 мес. Группу сравнения составили 15 пациентов с РРС, не получавших терапию препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза. Диагноз РРС был установлен согласно критериям McDonald и соавт. (2011). Все больные были комплексно обследованы с использованием клинических, инструментальных и лабораторных методов. Для мониторинга течения РРС всем детям проводилась динамическая МРТ головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием каждые 3 мес.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. На проведение всех необходимых исследований было получено добровольное информированное согласие.

Генфаксон (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) является рекомбинантным человеческим интерфероном, полученным методом генной инженерии. Последовательность аминокислот в молекуле ИФН- $\beta_{1a}$  соответствует структуре эндогенного человеческого ИФН- $\beta$ . Препарат обладает иммуномодулирующими, противовирусными и антипролиферативными свойствами. Препарат вводился подкожно 3 раза в неделю с обязательной ротацией мест инъекций. В начале терапии проводилась титрация дозы препарата, которая сопровождалась наличием умеренной гиперемии в местах инъекций препарата у 9 (28%) пациентов и гриппоподобным синдромом у 4 (12,5%) детей в течение первых трех недель терапии. В дальнейшем побочных эффектов не отмечалось, препарат переносился удовлетворительно.

У всех обследованных детей в сыворотке крови иммуноферментным методом определяли

### Наличие и локализация очагов демиелинизации у обследованных детей

Изученные параметры	Число детей	
	абс.	%
Положительная динамика в виде уменьшения числа очагов в головном и/или спинном мозге	13	40,6
Отсутствие значимой динамики, по данным МРТ головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием	6	18,8
Появление новых контрастнегативных очагов в головном мозге	7	21,9
Появление новых контрастнегативных очагов в спинном мозге	2	6,3
Появление контрастпозитивных очагов в головном мозге	3	9,4
Появление контрастпозитивных очагов в спинном мозге	1	3,1

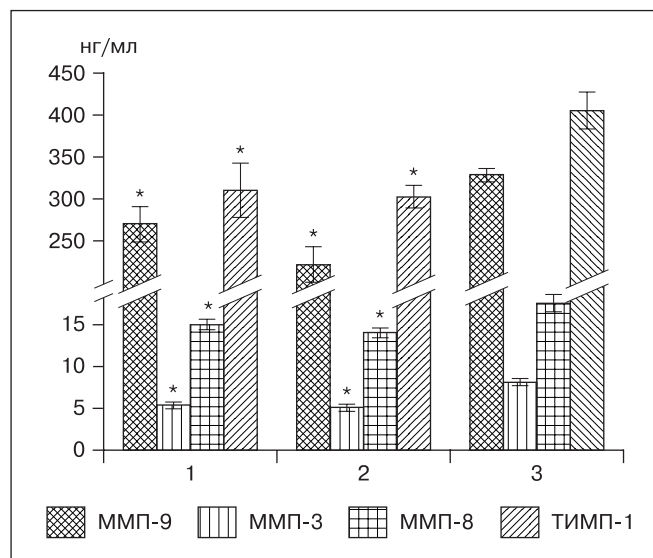


Рис. 1. Изменения уровней ММП и их ингибитора в сыворотке крови больных РС после курсового лечения генфаксоном.

Здесь и на рис. 2: 1 – больные, получавшие генфаксон 22 ( $n = 21$ ); 2 – больные, получавшие генфаксон 44 ( $n = 11$ ); 3 – больные, не получавшие препараты, изменяющие течение РС ( $n = 15$ ). Звездочками обозначены уровни значимости различий по сравнению с группой 3.

концентрации ММП-2, ММП-8, ММП-9), тканевого ингибитора TIMP-1, а также ФНО $\alpha$  и ТФР $\beta_1$  с помощью специальных наборов реагентов.

Все полученные данные были статистически обработаны при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Stat Soft Inc., США).

## Результаты и обсуждение

На фоне лечения генфаксоном в течение 12 мес у 23 (72%) больных не возникало клинических обострений заболевания, у 7 (21,8%) детей была зарегистрирована 1 экзacerbация, у 2 (6,2%) пациентов отмечалось более двух обострений болезни, требующих проведения пульс-терапии метилпреднизолоном, что обусловило их перевод на терапию платирамера ацетатом (копаксоном).

При этом у 40,6% больных была отмечена положительная динамика при проведении МРТ головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием в виде уменьшения количества очагов в головном и/или спинном мозге (см. таблицу).

Учитывая эти данные вместе с результатами больных без значимой динамики параметров МРТ (18,8%), можно констатировать, что более чем у половины больных (59,4%) была выявлена стабилизация патологического процесса.

У пациентов всех наблюдаемых групп было проведено определение уровней ММП и цитокинов в сыворотке крови. На момент проведения исследования все пациенты находились в стадии ремиссии. Нами получены значимые различия между уровнями ММП, их тканевого ингибитора и цитокинов в сыворотке крови больных РРС детей, получавших и не получавших лечение препаратом генфаксон (рис. 1, 2).

У всех детей и подростков с РРС, находящихся на терапии препаратом ИФН- $\beta_{1a}$  генфаксоном, было

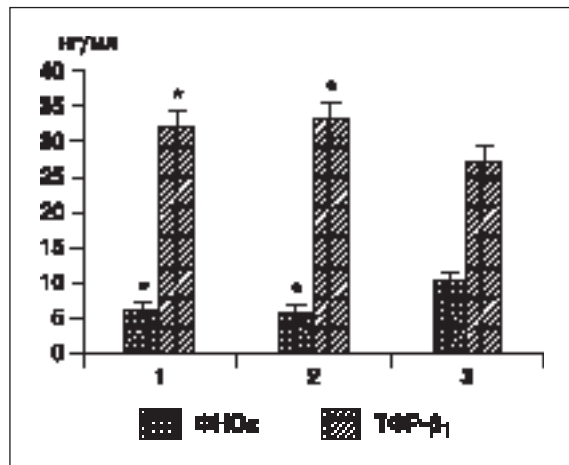


Рис. 2. Изменения содержания цитокинов в сыворотке крови больных РС.

выявлено существенное снижение ( $p < 0,05$ ) уровней исследованных ММП по сравнению с больными, не получавшими лечение. Существенным представляется тот факт, что уровни изученных соединений в сыворотке крови больных, находящихся на терапии ИНФ- $\beta_{1a}$ , достоверно не зависели от дозы получаемого препарата (рис. 1). У всех пациентов, получавших препараты ИНФ- $\beta_{1a}$  (генфаксон 22 и генфаксон 44), положительный терапевтический эффект обеспечивался преимущественно за счет уменьшения активности патологического процесса [5, 26, 27].

Таким образом, анализ изменений сывороточных уровней ММП в группе детей с РРС, получавших лечение препаратом ИНФ- $\beta_{1a}$  (генфаксон) и без него, показал, что применение такой терапии сопровождалось существенным уменьшением содержания ММП-9 (более чем в 2 раза) и нормализацией содержания ТИМП-1, что способствовало уменьшению активности болезни и обеспечивало эффективность лечения. Полученные нами данные согласуются с представлениями об иммуномодулирующих терапевтических эффектах ИФН- $\beta$ , которые связывают с их влиянием на презентирование антигенов, угнетением пролиферации и активации воспалительных клеток, подавлением продукции провоспалительных цитокинов и изменением цитокинового профиля в сторону противовоспалительного фенотипа, а также уменьшением поступления лейкоцитов в ЦНС через ГЭБ за счет влияния на молекулы адгезии, хемокины и ММП, а также с индуцированием синтеза фактора роста нервов астроцитами, усиливающего секрецию данного нейротрофина эндотелиальными клетками при их взаимодействии с Т-лимфоцитами (т.е. на уровне ГЭБ), что обуславливает частичное восстановление нейрональных клеток [5, 19] и указывает на возможность использования ММП-9 в качестве биомаркера эффективности лечения РРС у детей [27].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. М.: Миклош; 2004. 540 с.
2. Бойко А.Н., Столяров И.Д., Сидоренко Т.В., Кулакова О.В., Коляк Е.В., Петров А.М., Ильвес А.Г., Никифорова И.Г., Фаворова О.О.,

3. Гусев Е.И. Патогенетическое лечение рассеянного склероза: настоящее и будущее. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009; 109 (7-2): 90–9.
4. Завалишин И.А., Алексеева Н.С., Переседова А.В. Диагностика и лечение рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 112 (6): 89–96.
5. Рузина Н.Д., Кимова М.В., Шмидт Г.Е., Салафет О.В., Neuhans O., Пальцев М.А., Сучков С.В. Демиелинизация и рассеянный склероз: современная концепция патогенеза и ее значение для клинической практики. Архив патологии. 2009; 3: 48–52.
6. Давыдовская М.В., Бойко А.Н., Подопрязора А.Е., Пронин И.Н., Корниенко В.Н., Гусев Е.И. Нейродегенеративный процесс при рассеянном склерозе и возможный нейропротективный эффект терапии  $\beta$ -интерфероном 1a (авонекс). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 112 (9): 129–35.
7. Hagman S., Raunio M., Rossi M., Dastidar P., Elovaara J. Disease-associated inflammatory biomarker profiles in blood in different subtypes of multiple sclerosis: prospective clinical and MRI follow-up study. J. Neuroimmunol. 2011; 234(1–2): 141–7.
8. Comi C., Fleetwood T., Dianzani U. The role of T cell apoptosis in nervous system autoimmunity. Autoimmun. Rev. 2012; 12(2): 150–6.
9. Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Шатилова Н.Н., Кузенкова Л.М. Апоптоз при рассеянном склерозе у детей. Российский педиатрический журнал. 2013; 2: 4–10.
10. Rosenberg G.A. Matrix metalloproteinases and their multiple roles in neurodegenerative diseases. Lancet Neurol. 2009; 8 (2): 205–16.
11. Cauwe B., Opdenakker G. Intracellular substrate cleavage: a novel dimension in the biochemistry, biology and pathology of matrix metalloproteinases. Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 2010; 45(5): 351–423.
12. Смирнов И.Е., Соболев С.С., Кучеренко А.Г., Симонова О.И., Кустова О.И., Уртнасан Цэвэгмид. Матриксные металлопротеиназы при хронической бронхолегочной патологии у детей. Российский педиатрический журнал. 2010; 6: 11–4.
13. Yang Y., Hill J.W., Rosenberg G.A. Multiple roles of metalloproteinases in neurological disorders. Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. 2011; 99 (2): 241–63.
14. Candeliario-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): 983–94.
15. Romi F., Helgeland G., Gilhus N.E. Serum levels of matrix metalloproteinases: implications in clinical neurology. Eur. Neurol. 2012; 67 (2): 121–8.
16. Boz C., Ozmenoglu M., Velioglu S. 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): 124–8.
17. Alexander J.S., Harris M.K., Wells S.R. et al. Alterations in serum MMP-8, MMP-9, IL-12p40 and IL-23 in multiple sclerosis patients treated with interferon-beta1 $\beta$ . Mult. Scler. 2010; 16 (7): 801–9.
18. Bernal F., Elias B., Hartung H.P. et al. Regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors by interferon-beta: a longitudinal study in multiple sclerosis patients. Mult. Scler. 2009; 15 (6): 721–7.
19. Prineas J.W., Parratt J.D. Oligodendrocytes and the early multiple sclerosis lesion. Ann. Neurol. 2012; 72 (1): 18–31.
20. 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): 577–85.
21. Holman D.W., Klein R.S., Ransohoff R.M. The blood-brain barrier, chemokines and multiple sclerosis. Biochim. Biophys. Acta. 2011; 1812(2): 220–30.
22. Opdenakker G., Van Damme J. Probing cytokines, chemokines and matrix metalloproteinases towards better immunotherapies of multiple sclerosis. Cytokine Growth Factor Rev. 2011; 22 (5–6): 359–65.
23. Mc Guire C., Beyaert R., van Loo G. Death receptor signalling in central nervous system inflammation and demyelination. Trends Neurosci. 2011; 34(12): 619–28.
24. Gardner J., Ghorpade A. Tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-1: the TIMPed balance of matrix metalloproteinases in the central nervous system. J. Neurosci. Res. 2003; 74 (6): 801–6.
25. Fainardi E., Castellazzi M., Tamborino C. et al. Potential relevance of cerebrospinal fluid and serum levels and intrathecal synthesis of active matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) as markers of disease remission in patients with multiple sclerosis. Mult. Scler. 2009; 15 (5): 547–54.

25. **Caprariello A.V., Mangla S., Miller R.H., Selkirk S.M.** Apoptosis of oligodendrocytes in the central nervous system results in rapid focal demyelination. *Ann. Neurol.* 2012; 72 (3): 395–405.
26. **Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Шатилова Н.Н., Кузенкова Л.М.** Матриксные металлопротеиназы при рассеянном склерозе у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2012; 4: 4–9.
27. **Benesová Y., Vasku A., Novotná H.** et al. Matrix metalloproteinase-9 and matrix metalloproteinase-2 as biomarkers of various courses in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2009; 15 (3): 316–22.

## REFERENCES

1. **Gusev E.I., Zavalishin I.A., Boyko A.N.** Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. M: Miklos; 2004; 540 (in Russian).
2. **Boyko A.N., Stolyarov I.D., Sidorenko T.V., Kulakova O.V., Kolyak E.V., Petrov A.M., Ilves A.G., Nikiforova I.G., Favorova O.O., Gusev E.I.** Pathogenetic treatment of multiple sclerosis: the present and the future. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im S.S.Korsakova.* 2009; 109 (7-2): 90–9 (in Russian).
3. **Zavalishin I.A., Alekseeva N.S., Peresedova A.V.** Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im S.S. Korsakova.* 2012; 112 (6): 89–96 (in Russian).
4. **Ruzina N.D., Kimova M.V., Shmidt G.E., Salafet O.V., Neuhaus O., Paltsev M.A., Suchkov S.V.** Demyelination and multiple sclerosis: the modern concept of pathogenesis and its implications for clinical practice. *Archiv patologii.* 2009; 3: 48–52.
5. **Davydovskaya M.V., Boyko A.N., Podoprigora A.E., Pronin I.N., Kornienko V.N., Gusev E.I.** The neurodegenerative process in multiple sclerosis and possible neuroprotective effect of therapy  $\beta$  with interferon-1A (Avonex). *Zhurnal neurologii i psichiatrii im S.S. Korsakova.* 2012; 112 (9): 129–35 (in Russian).
6. **Hagman S., Raunio M., Rossi M., Dastidar P., Elovaara I.** Disease-associated inflammatory biomarker profiles in blood in different subtypes of multiple sclerosis: prospective clinical and MRI follow-up study. *J. Neuroimmunol.* 2011; 234(1-2): 141–7.
7. **Comi C., Fleetwood T., Dianzani U.** The role of T cell apoptosis in nervous system autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2012; 12(2): 150–6.
8. **Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Shatilova N.N., Kuzenkova L.M.** Apoptosis in multiple sclerosis in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2013; 2: 4–10 (in Russian).
9. **Rosenberg G.A.** Matrix metalloproteinases and their multiple roles in neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol.* 2009; 8 (2): 205–16.
10. **Cauwe B., Opdenakker G.** Intracellular substrate cleavage: a novel dimension in the biochemistry, biology and pathology of matrix metalloproteinases. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2010; 45(5): 351–423.
11. **Smirnov I.E., Sobolev S.S., Kucherenko A.G., Simonova O.I., Kustova O.V., Urtnasan Tsevegmid.** Matrix metalloproteinases in children with chronic bronchopulmonary pathology. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2010; 6: 11–4 (in Russian).
12. **Yang Y., Hill J.W., Rosenberg G.A.** Multiple roles of metalloproteinases in neurological disorders. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2011; 99 (2): 241–63.
13. **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): 983–94.
14. **Romi F., Helgeland G., Gilhus N.E.** Serum levels of matrix metalloproteinases: implications in clinical neurology. *Eur. Neurol.* 2012; 67 (2): 121–8.
15. **Boz C., Ozmenoglu M., Velioglu S.** 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): 124–8.
16. **Alexander J.S., Harris M.K., Wells S.R.** et al. Alterations in serum MMP-8, MMP-9, IL-12p40 and IL-23 in multiple sclerosis patients treated with interferon-beta 1 $\beta$ . *Mult. Scler.* 2010; 16 (7): 801–9.
17. **Bernal F., Elias B., Hartung H.P.** et al. Regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors by interferon-beta: a longitudinal study in multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.* 2009; 15 (6): 721–7.
18. **Prineas J.W., Parratt J.D.** Oligodendrocytes and the early multiple sclerosis lesion. *Ann. Neurol.* 2012; 72 (1): 18–31.
19. **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): 577–85.
20. **Holman D.W., Klein R.S., Ransohoff R.M.** The blood-brain barrier, chemokines and multiple sclerosis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011; 1812(2): 220–30.
21. **Opdenakker G., Van Damme J.** Probing cytokines, chemokines and matrix metalloproteinases towards better immunotherapies of multiple sclerosis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2011; 22 (5–6): 359–65.
22. **Mc Guire C., Beyaert R., van Loo G.** Death receptor signalling in central nervous system inflammation and demyelination. *Trends Neurosci.* 2011; 34(12): 619–28.
23. **Gardner J., Ghorpade A.** Tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-1: the TIMPed balance of matrix metalloproteinases in the central nervous system. *J. Neurosci. Res.* 2003; 74 (6): 801–6.
24. **Fainardi E., Castellazzi M., Tamborino C.** et al. Potential relevance of cerebrospinal fluid and serum levels and intrathecal synthesis of active matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) as markers of disease remission in patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2009; 15 (5): 547–54.
25. **Caprariello A.V., Mangla S., Miller R.H., Selkirk S.M.** Apoptosis of oligodendrocytes in the central nervous system results in rapid focal demyelination. *Ann. Neurol.* 2012; 72 (3): 395–405.
26. **Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Shatilova N.N., Kuzenkova L.M.** Matrix metalloproteinases in multiple sclerosis in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2012; 4: 4–9 (in Russian).
27. **Benesová Y., Vasku A., Novotná H.** et al. Matrix metalloproteinase-9 and matrix metalloproteinase-2 as biomarkers of various courses in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2009; 15 (3): 316–22.

Поступила 05.11.13

Сведения об авторах:

**Смирнов Иван Евгеньевич**, доктор мед. наук, проф., зав. лаб. патофизиологии с блоком радионуклидных исследований НИИ педиатрии ФГБУ НЦЗД РАМН, e-mail: smirnov@nczd.ru; **Кучеренко Алла Георгиевна**, доктор мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. патофизиологии с блоком радионуклидных исследований НИИ педиатрии ФГБУ НЦЗД РАМН, e-mail: smirnov@nczd.ru; **Кузенкова Людмила Михайловна**, доктор мед. наук, проф., зав. отд-нием психоневрологии и психосоматической патологии НИИ педиатрии ФГБУ НЦЗД РАМН; **Бурсагова Бэлла Ибрагимовна**, канд. мед. наук, врач-невролог отд-ния психоневрологии и психосоматической патологии НИИ педиатрии ФГБУ НЦЗД РАМН; **Шатилова Надежда Николаевна**, аспирант отд-ния психоневрологии и психосоматической патологии НИИ педиатрии ФГБУ НЦЗД РАМН.