

# Регуляторные Т-клетки CD4+CD25+Foxp3+ у больных ремитирующим рассеянным склерозом

Д.Д. Елисеева, И.А. Завалишин, С.Н. Быковская, Т.Н. Федорова, Е.Н. Карандашов, О.А. Трунова

Научный центр неврологии РАМН;

Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва)

*В процессах поддержания иммунологической толерантности важная роль принадлежит недавно открытой популяции регуляторных Т-клеток CD4+CD25+Foxp3+ (Трег). Эти клетки обладают огромным потенциалом в подавлении патологического иммунного ответа, наблюдающегося при различных аутоиммунных заболеваниях, в том числе при рассеянном склерозе. В настоящей работе нами показано снижение числа и функциональной активности Трег в периферической крови больных рассеянным склерозом в стадии обострения, увеличение их количества при ремиссии заболевания, связь длительности аутоиммунного процесса и степени инвалидизации больных с содержанием Трег.*

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, патогенез, регуляторные Т-клетки

**Р**ассеянный склероз (РС) – наиболее распространенное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС). Характеризуется образованием множественных очагов повреждения белого вещества головного и спинного мозга, а также дегенеративными изменениями аксонов. Заболевание проявляется мультисистемной неврологической симптоматикой. Особенность течения РС такова, что временная нетрудоспособность, связанная на ранних этапах с обострениями заболевания (ремитирующее течение), в последующем у большинства больных сопровождается нарастанием необратимых неврологических нарушений и развитием стойкой инвалидизации. РС в основном страдают лица молодого возраста, ведущие активную трудовую и социальную жизнь. В настоящее время до конца не выяснена этиология РС. Известно, что в основе патогенеза этого заболевания лежит аутоиммунный процесс, связанный с нарушением периферической и центральной толерантности (ареактивности) Т-лимфоцитов к компонентам миелина. Этот процесс выражается в активации, дифференцировке и пролиферации Т-клеток, имеющих специфические рецепторы к собственным антигенам организма, т.е. аутореактивных клеток [3].

Считается что, при РС в качестве эффекторных клеток в большей степени выступает популяция CD4+ Т-лимфоцитов, что было показано при индукции экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита [12, 13].

По современным представлениям, развитие аутоиммунных заболеваний связано с нарушением регуляторных механизмов, которые контролируют устойчивость Т- и В-лимфоцитов к аутоантигенам. В 1990 году описаны регуляторные Т-клетки с фенотипом CD4+CD25+Foxp3+ (Трег) [17], обладающие способностью подавлять аутоантиген-специфическую пролиферацию и эффекторные функции аутореактивных лимфоцитов [9, 14, 15, 32]. В норме количество Трег составляет 5–10% от общего числа CD4+ Т-клеток в периферической крови и лимфоидных тканях [24]. Трег созревают в тимусе и на 3–4-й день неонатального развития, расселяются в кровь и периферические лимфоидные органы [25]. Характерными маркерами Трег, которые поз-

воляют идентифицировать эту небольшую субпопуляцию лимфоцитов, являются постоянная экспрессия на мембране клетки альфа-цепи рецептора интерлейкина-2 (ИЛ2) CD25+ и экспрессия продукта гена Foxp3, который кодирует их дифференцировку и функциональную активность [19].

Трег играют важную роль в развитии различных типов иммунного ответа, включая иммунитет к аутоантигенам, трансплантатам, аллергенам, опухолям и инфекциям [1, 2, 4, 5]. У больных различными аутоиммунными заболеваниями, например, системной красной волчанкой, сахарным диабетом 1 типа, болезнью Крона, псориазом, ревматоидным артритом, выявлено значительное снижение количества и функциональной активности Трег [8, 10, 20]. В последние годы также появились работы, касающиеся роли Трег в патогенезе РС [11, 16, 18, 23, 30]. Предполагается, что Трег играют определенную роль в нарушении регуляторных механизмов в аутоиммунитете, приводящих к развитию и прогрессированию болезни. В то же время, данные литературы о снижении количества и функциональной (супрессорной) активности Трег при РС неоднозначны. Так, Putheti с сопр. (2004) полагают, что у больных РС не выявляется количественного дефицита Трег по сравнению с донорами [23]. Другими авторами показано, что при РС имеет значение снижение функциональной активности Трег [11, 16, 18, 30]. И только в единичных работах выявлен дефицит Трег, причем как количественный, так и функциональный [6, 28, 29]. Однако актуальным остается вопрос о взаимосвязи количественных и функциональных нарушений Трег с клинической картиной заболевания. Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилась оценка роли Трег в развитии аутоиммунного процесса при РС.

## Пациенты и методы

### Характеристика пациентов

В исследование включены 46 пациентов (женщин – 33, мужчин – 13) с достоверным диагнозом ремитирующего

РС в стадии обострения, соответствующие критериям McDonald [21]. Всем пациентам до начала исследования проведен неврологический осмотр, при котором выявлено нарастание или появление очаговой неврологической симптоматики; выполнена МРТ головного и/или спинного мозга с контрастированием, позволяющая определить активные очаги демиелинизации. Все больные были обследованы до назначения гормональной и иммуномодулирующей терапии; 15 пациентов также обследованы в стадии ремиссии РС после пульс-терапии метилпреднизолоном (в дозе 1000 мг в сутки в течение 3–5 дней). Неврологический дефицит оценивался по расширенной шкале инвалидизации (The Expanded Disability Status Scale), который у больных РС в стадии обострения и ремиссии составил  $2,77 \pm 1,26$  (1,0–5,5) и  $1,7 \pm 0,63$  (1,0–3,0) баллов, соответственно. Средний возраст пациентов составил  $31,2 \pm 8,1$  (19–56) лет. Длительность заболевания варьировала от 3 до 180 месяцев. Все пациенты были разделены на две подгруппы в зависимости от длительности заболевания: первую группу составили больные (28 чел.), страдающие РС менее 36 мес., вторую (22 чел.) – более 36 мес. В качестве контрольной группы обследованы 21 здоровый донор, соответствующие больным основной группы по полу и возрасту.

#### Определение иммунного статуса методом проточной цитометрии

Исследование проводили с использованием набора реагентов фирмы BD Multitest IMK (США). На первом этапе исследования в цельной крови проводили окрашивание лимфоцитов соответствующими антителами (CD3/CD8/CD45/CD4 и CD3/CD16+56/CD45/CD19) с их последующим лизированием согласно протоколу. После инкубирования образцов проводили измерение иммунного статуса на проточном цитометре FACS Calibur(tm) (BD Biosciences).

Обнаружение Т-регуляторных лимфоцитов CD4+CD25+Foxp3+ методом проточной цитометрии проводили с использованием набора реагентов фирмы IntraPrep, Beckman Coulter (Франция), антител IGg1 и FoxP3 (eBioscience, США), растворов Версена и Хенкса (ПанЭко, Россия). Выделенные и отмывые лимфоциты помещали в раствор Хенкса и проводили их подсчет в камере Горяева. Далее в выделенных лимфоцитах ( $1 \times 10^6$ ) проводили окрашивание Т-регуляторных лимфоцитов CD4+CD25+Foxp3+ согласно протоколу исследования, которое включало поверхностное окрашивание клеток с антителами CD4 и CD25 и внутриклеточное окрашивание антителами анти-Foxp3.

Количественное измерение Т-регуляторных лимфоцитов CD4+CD25+Foxp3+ проводили на проточном цитометре FACS Calibur(tm) (BD Biosciences).

#### Определение супрессорной активности регуляторных Т-клеток CD4+CD25+Foxp3+ в смешанной культуре лимфоцитов (MLR)

Данный метод включает выделение субпопуляций регуляторных и эффекторных Т-лимфоцитов и антиген-презентирующих клеток (АПК), окраску эффекторных Т-лимфоцитов витальным красителем карбоксифлуоресцеин сукцинимидиловым эфиром (CFSE) и их пролиферацию в смешанной культуре лимфоцитов (MLR), которая оцени-

вается по редукции внутриклеточного красителя CFSE методом проточной цитофлуориметрии.

На первом этапе исследования из цельной крови выделяют фракцию мононуклеарных клеток. Далее проводится сепарация субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов из суспензии выделенных мононуклеарных клеток на колонках, находящихся в магнитном поле (Mytenyi Biotec, Germany), и окрашивание клеток CD4+/CD4+CD25- с их последующим осаждением и 30–40 мин инкубацией в CO<sub>2</sub> инкубаторе. Следующим этапом является определение супрессорной активности регуляторных Т-клеток CD4+CD25+Foxp3+ в смешанной культуре лимфоцитов. Для этого в 96-луночные культуральные планшеты добавляют равное количество эффекторных (CD4+CD25-) и регуляторных (CD4+CD25+) выделенных Т-лимфоцитов, а также антиген-презентирующие клетки (АПК). Кроме того, ставят позитивный (эффекторные клетки и АПК) и негативный (только эффекторные клетки) контроли. В каждую лунку для активации лимфоцитов добавляют анти-CD3 молекулы, объем лунок доводят до 200 мкл добавлением среды RPM. Клетки инкубируют в CO<sub>2</sub>-инкубаторе 3–5 дней.

Перед анализом на проточном цитометре клетки инкубируют с анти-CD4 антителами, конъюгированными с флуорохромом FITC, и отмывают. Результаты представляют как индекс пролиферации (PI) – соотношение суммы событий в каждом поколении и вычисленного количества исходных родительских клеток (подсчитывали как остаток от деления числа событий в каждом поколении на 2 в степени, соответствующей номеру поколения).

*Статистическую обработку* проводили с использованием программы «Statsoft Statistica 6.0». Достоверность полученных различий оценивали по непараметрическим критериям Манна-Уитни (сопоставление двух независимых групп данных по количественным признакам в случае распределений, отличных от нормальных). Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

#### Результаты

Количество *Treg* в периферической крови больных РС составило  $1,38 \pm 0,86\%$ , в то время как в крови здоровых доноров –  $3,56 \pm 1,53\%$ . Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что в крови всех обследованных больных РС в стадии обострения болезни отмечается достоверно значимое ( $p=0,001$ ) снижение количества регуляторных Т-клеток CD4+CD25+Foxp3+ (*Treg*) относительно здоровых лиц (рис. 1).

В то же время, при анализе 15 больных этой группы в стадии ремиссии, обследованных после кортикостероидной терапии, было установлено, что количество *Treg* возросло с  $0,88 \pm 0,45\%$  до  $2,57 \pm 1,52\%$  ( $p=0,001$ ). Несмотря на это, сохранялось статистически значимое снижение числа *Treg* у больных РС по сравнению с контрольными величинами ( $p=0,001$ ).

В результате проведенного нами корреляционного анализа между количеством *Treg* в крови больных РС и стадией заболевания (ремиссия или обострение), а также тяжестью инвалидизации и длительностью заболевания выявлены определенные корреляционные связи. Так, в стадии обострения РС отмечается обратная корреляция ( $r=-0,717$ )

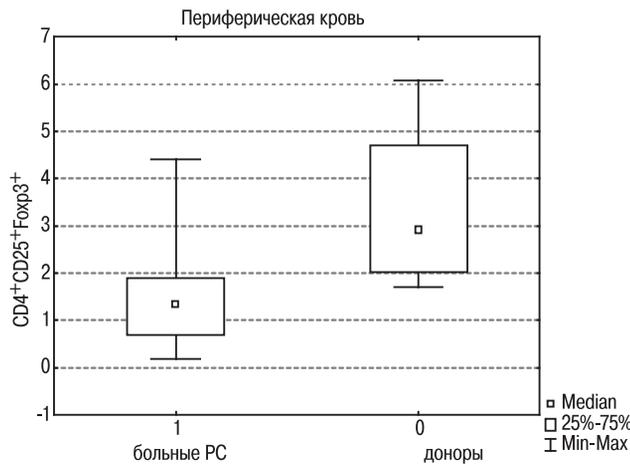


рис. 1: Количество регуляторных Т-клеток CD4+CD25+Foxp3+ у пациентов в исследованных группах.

Отмечается значительное снижение содержания регуляторных Т-клеток CD4+CD25+Foxp3+ у больных в стадии обострения РС по сравнению с группой здоровых доноров.

между содержанием *Treg* и интенсивностью неврологических симптомов, свидетельствующая о том, что нарастание выраженности неврологического дефицита сопровождается снижением количества *Treg*. У больных в стадии ремиссии, после проведения пульс-терапии метилпреднизолоном, улучшение клинической картины заболевания сопровождается увеличением количества *Treg* (рис. 2).

Корреляционный анализ между длительностью заболевания и количественным содержанием *Treg* у всех больных в стадии обострения выявил обратную корреляционную зависимость ( $r=-0,647$ ), свидетельствующую о снижении количества *Treg* по мере увеличения длительности заболевания. У лиц, болеющих меньше 36 месяцев (первая группа), количество *Treg* составило  $1,97 \pm 0,9\%$ , в то время как у пациентов, болеющих более 36 месяцев (вторая группа), оно составило  $0,73 \pm 0,4\%$  ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

Следующим этапом нашего исследования явилась оценка супрессорной активности, выраженная в способности *Treg* подавлять эффекторные функции CD4+CD25+

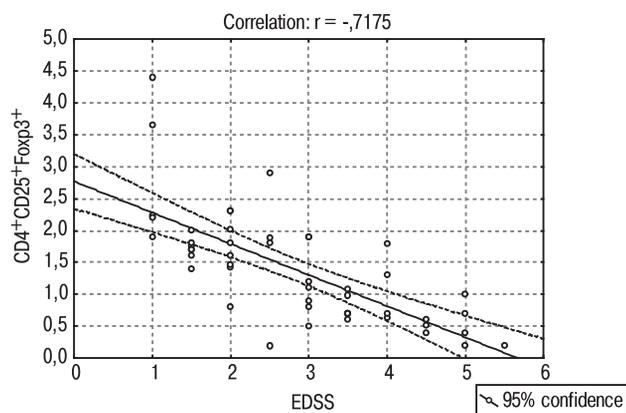


рис. 2: Обратная корреляция между количеством регуляторных Т-клеток CD4+CD25+Foxp3+ в крови больных РС и степенью инвалидизации по шкале EDSS.

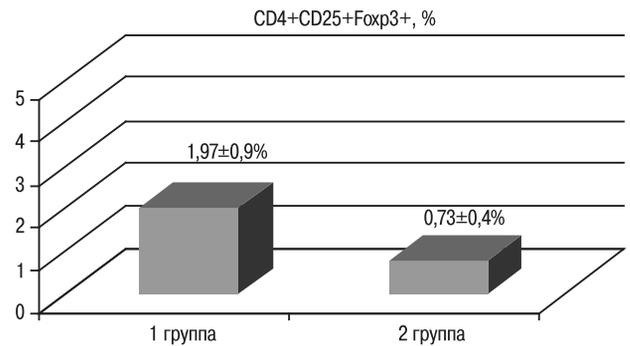


рис. 3: Зависимость между длительностью РС и количеством регуляторных Т-клеток CD4+CD25+Foxp3+ в крови больных, страдающих РС менее 36 мес. (1-я группа) и более 36 мес. (2-я группа).

Т-клеток (в тесте смешанной культуры лимфоцитов) у больных РС на разных стадиях. В результате было установлено, что супрессорная активность *Treg* у больных в стадии ремиссии составляет  $55,94 \pm 7,76\%$ , а в стадии обострения —  $65,20 \pm 4,92\%$ , в то время как у здоровых доноров она равна  $86,92 \pm 4,41\%$ . Таким образом, наблюдается достоверное снижение функциональной активности *Treg* у больных РС как в стадии обострения ( $p=0,004$ ), так и в стадии ремиссии ( $p=0,02$ ) по сравнению с группой здоровых доноров. Статистически значимого отличия супрессорной активности *Treg* на разных стадиях аутоиммунного процесса при РС не получено.

## Обсуждение

В результате проведенного исследования в периферической крови больных РС в стадии обострения выявлено значительное снижение количества *Treg*, что показано также и другими авторами [6, 28, 29]. Снижение количества *Treg* может быть связано с активацией аутоиммунного процесса в стадии обострения болезни, вследствие чего возникает нарушение баланса между аутоагрессивными Т-клетками и *Treg* [31].

При обследовании пациентов в период ремиссии нами было впервые выявлено статистически значимое увеличение количества *Treg*. Вероятно, это связано с подавлением активности и пролиферации CD4+ и CD8+ Т-клеток субпопуляцией *Treg*. Супрессорная активность *Treg* в отношении эффекторных клеток обусловлена постоянно высокой экспрессией CD25+, вследствие чего уменьшается транскрипция ИЛ-2 эффекторными клетками. Помимо этого, на *Treg* экспрессируется широкий спектр других маркеров [26] — цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4 (CTLA-4, CD154) и мембранно-связанный трансформирующий фактор роста-бета (ТФРβ), которые опосредуют супрессорный эффект через межклеточные контакты [22]. Ингибиторный эффект *Treg* также опосредован и цитокинами, в частности, ИЛ-10 [19].

В настоящем исследовании причиной снижения активности эффекторных клеток может являться предшествующая пульс-терапия метилпреднизолоном. Полученные данные согласуются с исследованиями Vraith с соавт. (2008), продемонстрировавшими при РС не только значительное повышение процентного содержания *Treg* через 6 недель после гормональной терапии, но и увеличение экспрессии

гена *Foxp3*, инициация которого необходима для развития, активации и осуществления функций *Treg* [7]. Аналогичные данные об увеличении количества *Treg* были выявлены и у пациентов, получающих иммуномодулирующую терапию (INF- $\beta$ 1a и глатирамера ацетат) [27].

Помимо уменьшения количества *Treg* в стадии обострения РС, в настоящей работе также выявлено снижение их супрессорной активности в отношении эффекторных клеток. Вероятно, снижение функции *Treg* связано не только с сокращением их числа в крови больных, но и со снижением уровня экспрессии гена *Foxp3* [28]. В связи с этим, как полагают некоторые исследователи, дефект супрессорной функции может наблюдаться на разных стадиях аутоиммунного процесса при РС [6], в том числе и на ранних этапах заболевания [11]. По нашему мнению, снижение функциональной активности *Treg* может быть связано с более активной пролиферацией аутореактивных клеток и изменением цитокинового профиля при иммунопатологическом процессе.

В проведенном исследовании установлено: чем больше длительность заболевания, тем ниже количество *Treg*, содержащихся в периферической крови больных РС в ста-

дии обострения. По-видимому, это обусловлено длительно существующим аутоиммунным процессом, вызывающим истощение регуляторных механизмов у данной категории больных. Выявленная в работе обратная корреляция между количеством *Treg* в стадии обострения РС и тяжестью инвалидизации является следствием активации аутоиммунного процесса, что выражается в большей распространенности воспалительного процесса в ЦНС, появлении или увеличении количества очагов демиелинизации и, соответственно, нарастании неврологического дефицита.

Таким образом, у больных РС в стадии обострения болезни имеет место снижение количества *Treg*. Дефицит *Treg* особенно выражен у длительно болеющих пациентов и имеющих более высокий балл по шкале EDSS. Снижение супрессорной активности *Treg* отмечается как при обострении, так и при ремиссии РС. Исследование количества и супрессорной активности *Treg* углубляет наши знания о механизмах формирования аутоиммунного процесса при РС. Разнонаправленные изменения количества *Treg* на различных этапах демиелинизирующего процесса можно использовать в качестве маркера активности, а также для определения перспектив формирования ремиссии у пациентов с РС.

## Список литературы

1. Быковская С.Н., Насонов Е.Л. Роль дефектов иммуносупрессии в развитии аутоиммунных заболеваний. Научно-практическая ревматология 2005; 4: 81–84.
2. Воробьев А.А., Быковская С.Н., Пашков Е.П., Быков А.С. Роль клеток-регуляторов CD4+CD25+ в развитии хронических инфекционных заболеваний. Вестн. РАМН 2006; 9-10: 24–29.
3. Завалишин И.А., Головкин В.И. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики. М., 2000.
4. Корсунский И.А., Румянцев А.Г., Быковская С.Н. Роль регуляторных Т-клеток CD4+CD25+ и мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в подавлении реакции трансплантат против хозяина. Онкогематология 2008; 3, 45–51.
5. Насонов Е.Л., Быковская С.Н. Т-регуляторные клетки при аутоиммунных ревматических заболеваниях. Вестн. РАМН 2006; 9–10: 74–82.
6. Borsellino G. Expression of ectonucleotidase CD39 by Foxp3+ TREG cells: hydrolysis of extracellular ATP and immune suppression. Blood 2007; 110: 1225–1232.
7. Braitch M., Harikrishnan S., Robins R.A. et al. Glucocorticoids increase CD4CD25 cell percentage and Foxp3 expression in patients with multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand. 2009; 119: 239–245.
8. Buckner J.H., Ziegler S.F. Regulating the immune system: the induction of regulatory T cells in the periphery. Arthritis Res. Ther. 2004; 6: 215–222.
9. Cottrez F., Groux H. Specialisation in tolerance: innate CD4+CD25+ versus acquired TR1 and TH3 regulatory T cells. Transplantation 2004; 77: S12–S15.
10. DeJaco C., Duftner C., Grubeck-Loebenstien B., Schirmer M. Imbalance of regulatory T cells in human autoimmune diseases. Immunology 2006; 117: 289–300.
11. Feger U. HLA-G expression defines a novel regulatory T-cell subset present in human peripheral blood and sites of inflammation. Blood 2007; 110: 568–577.
12. Fletcher J.M., Lalor S.J., Sweeney C.M. et al. T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. Clin. Exp. Immunol. 2010; 162: 1–11.
13. Frohman E.M., Racke M.K., Raine C.S. Multiple sclerosis – the plaque and its pathogenesis. N. Engl. J. Med. 2006; 354: 942–955.
14. Gilliet M., Liu Y.J. Generation of human CD8 T regulatory cells by CD40 ligand-activated plasmacytoid dendritic cells. J. Exp. Med. 2002; 195: 695–704.
15. Groux H. An Overview of regulatory T cells. Microbes Infect. 2001; 3: 883–889.
16. Haas J., Hug A., Viehöver A. et al. Reduced suppressive effect of CD4+CD25high regulatory T cells on the T cell immune response against myelin oligodendrocyte glycoprotein in patients with multiple sclerosis. Eur. J. Immunol. 2005; 35: 3343–3352.
17. Hall B.M., Pearce N.W., Gurley K.E., Dorsch S.E. Specific unresponsiveness in rats with prolonged cardiac allograft survival after treatment with cyclosporine. III. Further characterization of the CD4+ suppressor cell and its mechanisms of action. J. Exp. Med. 1990; 171: 141–157.
18. Huan J. Decreased FOXP3 levels in multiple sclerosis patients. J. Neurosci. Res. 2005; 81: 45–52.
19. Jiang S., Lechler R.I., He X.S., Huang J.F. Regulatory T cells and transplantation tolerance. Hum. Immunol. 2006; 67: 765–776.
20. Lyssik E.Y., Torgashina A.V., Soloviev S.K. et al. Reduced number and function of CD4+CD25highFoxp3 regulatory T cells in patient with systemic lupus erythematosus. Adv. Exper. Med. Biol. 2007; 601: 113–119.
21. McDonald W.I., Compston A., Edan G. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for the International Panel on diagnosis of multiple sclerosis. Ann. Neurol. 2001; 50: 121–127.
22. Nakamura K., Kitani A., Strober W. Cell contact-dependent immunosuppression by CD4+CD25+ regulatory T cells is mediated by cell surface-bound transforming growth factor beta. J. Exp. Med. 2001; 194: 629–644.
23. Putheti P. Circulating CD4+CD25+T regulatory cells are not altered in multiple sclerosis and unaffected by disease-modulating drugs. J. Clin. Immunol. 2004; 24: 155–161.

24. Sakaguchi S., Ono M., Setoguchi R. et al. Foxp3+ CD4+CD25+ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune diseases. *J. Immunol.* 2006; 212: 8–27.

25. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M. et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J. Immunol.* 1995; 155: 1151–1164.

26. Sanchez J., Casaco J., Alvarez M.A. et al. Kinetic of regulatory CD25high and activated CD134+ (OX40) T lymphocytes during acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Br. J. Haematol.* 2004; 126: 697–703.

27. Saresella M., Marventano I., Longhi R. et al. CD4+CD25+Foxp3+PD1-regulatory T cells in acute and stable relapsing-remitting multiple sclerosis and their modulation by therapy. *FASEB J.* 2008; 22: 3500–3508.

28. Venken K., Hellings N., Liblau R., Stinissen P. Disturbed regulatory T cell homeostasis in multiple sclerosis. *Trends Mol. Med.* 2010; 16: 58–68.

29. Venken K. Compromised CD4+ CD25high regulatory T-cell function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is correlated with a reduced frequency of FOXP3-positive cells and reduced FOXP3 expression at the single-cell level. *Immunology* 2008; 123: 79–89.

30. Viglietta V., Baercher-Allan C., Weiner H.L., Haefler D.A. Human CD4+CD25+ regulatory T cells. *J. Exp. Med.* 2004; 199: 971–972.

31. Wan Y.Y., Flavell R.A. Regulatory T-cell functions are subverted and converted owing to attenuated Foxp3 expression. *Nature* 2007; 445: 766–770.

32. Zhou J., Carr R.I., Liwski R.S. et al. Oral exposure to alloantigen generates intra-graft CD8+ regulatory cells. *J. Immunol.* 2001; 167: 107–113.

## Regulatory T-cells CD4+CD25+Foxp3+ in patients with relapsing multiple sclerosis

D.D. Eliseeva, I.A. Zavalishin, S.N. Bykovskaya, T.N. Fedorova, E.N. Karandashov, O.A. Trunova

*Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences;  
Russian State Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow)*

**Key words:** multiple sclerosis, pathogenesis, regulatory T-cells

In the maintenance of immunological tolerance a recently discovered population of regulatory T-cells CD4+CD25+Foxp3+ (Treg) plays an important role. These cells have potential in suppressing pathologic immune response observed in various autoimmune diseases, including multiple sclerosis. In the present work, we showed reduction in the number and functional

activity of Treg in peripheral blood of patients with multiple sclerosis in the acute stage, as well as increase in Treg content in the disease remission and relation of the Treg content with duration of the autoimmune process and the degree of disability of patients.

**Контактный адрес:** Елисеева Дарья Дмитриевна – аспирант 6-го неврологического отделения НЦН РАМН. 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-10; e-mail: delis.82@mail.ru

Завалишин И.А. – зав. 6-м неврологическим отделением НЦН РАМН;

Быковская С.Н. – зав. отделом клеточных технологий и регенеративной медицины РГМУ им. Н.И. Пирогова;

Федорова Т.Н. – вед. науч. сотр. лаб. клинической и экспериментальной нейрхимии НЦН РАМН;

Карандашов Е.Н. – зав. учебной лаб. кафедры экспериментальной и теоретической физики медико-биологического факультета РГМУ им. Н.И. Пирогова;

Трунова О.А. – мл. науч. сотр. лаб. клинической и экспериментальной нейрхимии НЦН РАМН (Москва).