

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ

Иммунологическая толерантность (immunological tolerance) – это активный антигенспецифичный иммунный процесс (в отличие от неспецифической иммуносупрессии и иммунодефицита). Поддержание толерантности требует персистенции антигена (толерогена) в организме. Толерантность может быть индуцирована ко всем эпитопам какого-либо антигена или к одному или нескольким эпитопам. Носителями толерантности являются толерогенные Т- и В-клетки.

Возможна полная (Т+В) толерантность, либо отдельно Т-толерантность и В-толерантность. В эксперименте отдельная Т-толерантность чаще низкодозовая и более продолжительная, а В-толерантность чаще высокодозовая и менее продолжительная.

Естественная толерантность наблюдается в отношении аллергенов, белков пищи, аутоантигенов (эндоантигенов), антигенов нормальной микробиологической оболочки тела (если нет реактивации условно-патогенной инфекции) и у женщин - относительно антигенов сперматозоидов мужчины. При срыве такой толерантности развиваются соответственно аллергические, аутоиммунные болезни или женское иммунологическое бесплодие. Мужское иммунологическое бесплодие сродни аутоиммунной болезни.

Существуют следующие механизмы поддержания естественной толерантности:

1. **Центральная толерантность** (формируется в первичных органах иммунной системы):
 - клональная делеция
2. **Периферическая толерантность** (формируется во вторичных органах):
 - активационно-индуцированный апоптоз;
 - клональная анергия;
 - клональное игнорирование;
 - естественные регуляторные Т-клетки и их цитокины

Центральная толерантность формируется в ходе лимфопоэза и отрицательной селекции в тимусе для Т-клеток и костном мозге для В-клеток, когда происходит апоптоз лимфоцитов, экспрессирующих высоко-аффинные TCR и BCR к собственным антигенам (**клональная делеция**). Однако, небольшая часть таких лимфоцитов избегает апоптоза и поступает в периферические органы иммунной системы в неактивном виде – в состоянии анергии.

Периферическая толерантность обеспечивается рядом других механизмов.

1. **Активационный апоптоз** - CD8+Т-клетки и NK-клетки экспрессируют FasL (CD178) и запускают апоптоз аутореактивных Т-клеток, которые, будучи активированы аутоантигенами при отсутствии других активационных сигналов, экспрессируют Fas (CD95).
2. **Клональная анергия** - отсутствие функционирования аутореактивных Т-клеток за счёт низкой экспрессии TCR, корецепторов (CD4 или CD8), CD28, высокой экспрессии CTLA-4; отсутствие функционирования аутореактивных В-клеток за счёт шеддинга (сброса) BCR при воздействии больших доз антигена (высокодозовая толерантность), низкой экспрессии корецептора (CD19/CD21/CD81/CD225), высокой экспрессии CD28.
3. **Клональное игнорирование** – отсутствие иммунного ответа лимфоцитов по отношению к аутоантигенам в низких концентрациях.

4. **Естественные регуляторные Т-клетки** (nT_{reg}) и их индуцибельные субпопуляции (iT_{reg} , Tr1, Th3), как уже было описано выше, 1) продуцируют иммуносупрессорные цитокины (TGF β , IL10, IL35), 2) могут включать апоптоз аутореактивных лимфоцитов, 3) конкурируют с лимфоцитами за IL-2 (имея CD25-цепь рецептора для IL2).

Искусственная толерантность – ареактивность к чужеродным антигенам (например, аллергенам при аллергических болезнях, антигенам трансплантата). Индукция такой толерантности может быть медицинской целью.

Существует также **патологическая толерантность** - это состояние ареактивности к антигенам патогенных микробов и опухолей, которое является следствием «иммуноредактивования». Срыв такой толерантности является медицинской целью.

Соответственно, отмена или индукция толерантности может быть естественной и искусственной (медицинской).

©Климов В.В.