##### Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет

Кафедра клинической иммунологии

Заведующий кафедрой: д.м.н., проф. Гришина Т.И.

 Преподаватель:

### Реферат на тему:

*«Иммунологическая толерантность»*

выполнила студентка

Дженифер Лопес

Москва 2009

*Введение*

Помимо [специфического иммунного ответа](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/00081c1f.htm) организм способен развивать специфическую ареактивность к тому или иному [антигену](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/00045fb3.htm) . Это состояние приобретенной ареактивности получило название [иммунологической толерантности](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/00093dd0.htm) ; ее индуцирует предшествующий контакт с антигеном.

Феномен приобретенной толерантности (терпимости), как и феномен иммунологической реактивности, строго специфичен, и индуцируемая ареактивность к одному антигену не отменяет полноценного ответа к другому.

Активно функционирующие механизмы толерантности необходимы для предупреждения воспалительных реакций в ответ на многие безвредные антигены, попадающие в организм с воздухом и пищей и действующие на слизистую оболочку дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Однако наиболее важна толерантность к собственным антигенам организма; она предотвращает иммунный ответ против собственных тканей. Между тем такая возможность существует, поскольку иммунная система продуцирует самые разнообразные антигенспецифические рецепторы, в том числе способные реагировать с аутоантигенами.

Набор антигенов, потенциально способных инициировать толерантность, фактически неотличим от того, к которому формируется специфический иммунный ответ. Известно воспроизведение толерантности к аллоантигенам гистосовместимости, экспрессирующимся на поверхности клеток, к белкам, синтетическим полипептидам, гаптенам, полисахаридам, живым микроорганизмам.

Способность организма предотвращать развитие иммунных реакций, направленных против собственных антигенов, не является генетически запрограммированной, а развивается в онтогенезе. Все [эпитопы (антигенные детерминанты)](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/00150cc4.htm) , закодированные в ДНК организма, должны быть определены как "свои", все другие - как "не свои".

Однако способность отличать собственные антигены от чужеродных определяется не только структурой их молекул как таковых. Наряду со структурными особенностями эпитопов важное значение имеют и другие факторы:

- стадия дифференцировки лимфоцита при его первом контакте со специфическим эпитопом;

- участок организма, где происходит этот контакт;

- природа клеток, презентирующих эпитопы и

- число лимфоцитов, реагирующих на данные эпитопы.

Экспериментальное воспроизведение толерантности дало в руки исследователей понимание того факта, что явление специфической ареактивности представляет собой физиологически нормальный процесс, направленный на создание ареактивности к собственным антигенам, нарушение которого приводит к аутоиммунным поражениям.

Условно, явления толерантности удобно дифференцировать на два проявления этого феномена:

- толерантность к своему ("self" tolerance) и

- искусственно индуцируемую толерантность к чужеродному антигену ("non-self" tolerance).

В основе двух форм проявления толерантности лежат одни и те же клеточные механизмы.

Кроме того, следует различать толерантность, индуцируемую в раннем онтогенезе, от толерантности, воспроизводимую у взрослых организмов. В этом случае явление специфической ареактивности может включать различные механизмы.

Толерантность (отсутствие иммунного ответа, иммунная ареактивность) формируется в результате обучения [T-лимфоцитов](http://humbio.ru/humbio/immunology/0007c621.htm) в тимусе, где происходит отбор Т-клеток, специфичность [TcR](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/0004497c.htm) которых позволяет реагировать на чужеродные, но не собственные антигены, находящиеся в комплексе с антигенами [MHC](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/0007256e.htm) .

Помимо толерантности в современной литературе имеется множество терминов, которые были введены для обозначения целого ряда частных экспериментальных случаев специфического подавления иммунного ответа, вызванного введением антигена. [Десенсибилизация](http://humbio.ru/humbio/allerg/000e5574.htm) - это вызванное введением антигена проходящее подавление эффекторного звена иммунного ответа. Механизм этого явления представляет собой, по- видимому, простое связывание имеющихся антител с антигеном, сопровождающееся выведением комплекса из кровяного русла, что приводит к специфическому истощению этих антител. Поскольку этот процесс не влияет на продуктивную способность, антитела продолжают образовываться и снижение их концентрации носит кратковременный характер.

*Условия возникновения иммунной толерантности*

Классический путь воспроизведения толерантного состояния - это введение [антигена](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/00045fb3.htm) в новорожденный организм, чья иммунная система еще не приобрела полноценного развития. Однако при определенных условиях специфическую толерантность можно воспроизвести и у зрелого организма:

1. Во всех случаях эффективность индукции толерантности у взрослых обратно пропорциональна степени [иммуногенности](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/00089ae1.htm) антигена: чем более иммуногенен антиген, тем труднее создать толерантное состояние. Например, альбумин, является слабым иммуногеном. Он длительное время циркулирет в кровотоке и плохо захватывается [антигенпрезентирующими клетками](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/0003fe0c.htm) . Эти его особенности создают условия для относиттельно легкой индукции толерантности. В то же время создание толерантности к сильным иммуногенам, в частности к чужеродным эритроцитам, часто терпит неудачу.

2. Успех индукции толерантности зависит также от дозы используемого антигена. Так, опыты с бычьим сыворточным альбумином показали, что толерантное состояние воспроизводится либо при использовании дозы ниже той, которая является иммуногенной, либо при очень высокой дозе. Эти факты послужили основой для разработки концепции низкодозовой и высокодозовой толерантности.

3. Антигены, которые плохо деградируют в организме животных, являются лучшими толерогенами, чем те, которые характеризуются метаболической нестабильностью. Известно, что полимеры D-аминокислот в отличие от L-аминокислот не подвержены гидролитическому разрушению вообще или только в крайне слабой форме. Конъюгация [гаптена](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/0006290a.htm) (например, [ДНФ](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/00035d21.htm) ) с синтетическим пептидом, составленным из D-аминокислот, обеспечивает развитие толерантности к гаптену. В то же время коньюгат гаптена с L-аминокислотами не способен индуцировать толерантность.

4. Способность многих белков к агрегации является фактором повышения их иммуногенности. Такое повышение связано с более активным захватом белковых агрегатов [макрофагами](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/000bd465.htm) . Использование дезагрегированных белков, таких как альбумин или [иммуноглобулин](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/0008e88f.htm) , обеспечивает более легкое создание толерантного состояния.

5. Взаимодействие [иммуноглобулина](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/0008e88f.htm) с [Fc-рецептором](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/000f7e71.htm) может быть одним из факторов индукции толерантности. Так, коньюгат аутологичного иммуноглобулина с гаптеном, вызывает толерантность к гаптену в отличие от коньюгата этого же гаптена с альбумином или [F(ab)2](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/000122fd.htm) .

6. Использование иммуносупрессорных агентов благоприятствует созданию толерантности. Одновременное введение с антигеном таких ингибиторов клеточного деления как метатрексат, циклофосфамид и 6-меркаптопурин, обеспечивает относительно легкую индукцию толерантности.

*Клеточные основы толерантности*

Становление [толерантности (ареактивности)](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/00093dd0.htm) является активным процессом и сопровождается участием различных типов клеток.

В системе переноса иммунокомпетентных клеток от толерантных мышей в организм интактных облученных животных было установлено, что состояние толерантности зависит как от [Т-клеток](http://humbio.ru/humbio/immunology/0007c621.htm) , так и [В-клеток](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/000099be.htm) ( [рис. 12.1](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/000fe301.htm) ).

Введение облученным мышам T-клеток от толерантных животных с В-клетками от интактных мышей, также как и введение в обратном сочетании, т.е. В-клеток - от толерантных мышей, а Т-клеток - от интактных, приводит к толерантному состоянию у реципиентов. При этом [Т-зависимая толерантность](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/00093dd0.htm) является более стойкой в сравнении с [В-зависимой толерантностью](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/00093dd0.htm) . Более того, для индукции В-зависимой толерантности требуется большая доза толерогена.

Существенным моментом является участие [макрофагов](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/000bd465.htm) в индукции [толерантности](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/00093dd0.htm) . В тех случаях, когда [антиген](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/00045fb3.htm) активно захватывается макрофагами, индуцировать толерантность не удается ( [табл. 12.1](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/000877b9.htm) ). Напротив, слабое участие макрофагов в поглощении антигена обеспечивает, как правило, развитие толерантности.

Связано это явление с тем, что толероген, минуя [антигенпрезентирующую клетку](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/0003fe0c.htm) , действует непосредственно на специфические клоны [лимфоцитов](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/000bbbe9.htm) , что приводит к нарушению нормальной клеточной кооперации при формировании иммунного ответа.

Относительную легкость индукции толерантности у неонатальных мышей связывают, в частности, с малочисленностью субпопуляции макрофагов, экспрессирующих молекулы [II класса МНС](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/00018b5c.htm) ( [Ia-антигены](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/000142b4.htm) ). В ситуации недостаточного количества Ia+ макрофагов [T-хелперы](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/0015b9d3.htm) не отвечают на [тимусзависимые антигены](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/0002a5da.htm) , что и способствует развитию толерантности.

В создании толерантности, возможно, участвуют специфические [Т-супрессоры](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/00029a3c.htm) . Активность этих клеток реализуется через хелперные Т-клетки. Известно, что Т-супрессоры подавляют функцию Т-хелперов, препятствуя тем самым их успешной кооперации с В-лимфоцитами.

Примером участия Т-супрессоров в создании толерантности могут служить опыты на крысах с использованием модели отторжения кожного трансплантата. Показано, что предварительная инъекция новорожденным крысятам [аллогенных](http://humbio.ru/humbio/immunology/0001260a.htm) клеток [костного мозга](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/000b5b3e.htm) обеспечивает приживление соответствующего трансплантата. Индуцируемая таким способом толерантность высокоспецифична и может быть перенесена нормальным взрослым реципиентам с помощью лимфоцитов первичного реципиента.

Этот факт демонстрирует, что индуцируемая толерантность во втором хозяине является активным процессом, который обусловлен лимфоцитами, подавляющими иммунную реакцию этого хозяина на аллогенный трансплантат. Введение вторичному реципиенту большого количества нормальных [сингенных](http://humbio.ru/humbio/immunology/0000bdc9.htm) лимфоцитов не отменяет индуцируемую супрессорными клетками толерантность.

Имеются и другие аналогичные примеры. К сожалению, механизм действия Т-супрессоров в создании антигенспецифической толерантности до сих пор неясен.

Существенным моментом сохранения толерантного состояния является длительное пребывание [антигена](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/00045fb3.htm) в организме ( [табл. 12.1](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/000877b9.htm) ). Присутствие такого антигена в свободной форме обеспечивает вступление в реакцию блокады все новых Т- и В-клеток, специфически взаимодействующих с данным антигеном. Исключение составляет коньюгат ДНФ с D-формами полиглутаминовой кислоты - полилизина. Механизм создания толерантности в данном случае, очевидно, отличается от общих правил, так как особая форма аминокислот, составляющих антиген, включает и особый путь его метаболизма.

*Толерантность к "своему" и толерантность к "чужому"*

При нормальных физиологических процессах клональное истощение в [тимусе](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/00154e33.htm) , [костном мозге](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/000b5b3e.htm) и возникающее состояние [анергии](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/0003f2f6.htm) на [периферии](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/000e01bf.htm) исключают из работы [Т-клетки](http://humbio.ru/humbio/immunology/0007c621.htm) и [В-клетки](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/000099be.htm) , способные распознавать собственные [антигены](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/00045fb3.htm) (см. " [T-система иммунитета](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/000268e0.htm) " и " [Иммунный ответ и взаимодействие клеток](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/000877d7.htm) ").

Ареактивность Т-клеток к собственным антигенам ( [T-клеточная толерантность](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/00093dd0.htm) ) формируется в тимусе в результате процесса [отрицательной селекции](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/000ddb82.htm) аутоантигенспецифических клонов, а также на периферии при отсутствии костимуляции со стороны [антигенпрезентирующих клеток](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/0003fe0c.htm) .

[В-клеточная толерантность](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/00093dd0.htm) к "своему" осуществляется в костном мозге и на периферии, когда отсутствуют помощь со стороны Т-клеток или костимулирующий сигнал.

Активный процесс клонального истощения проявляется лишь при условии достаточной плотности комплексов пептида ("своего" или "чужого") с молекулами [МНС](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/0007256e.htm) на клеточной поверхности. Большинство тканевых антигенов, несмотря на их способность образовывать комплекс с молекулами МНС, представлено в столь незначительном количестве, что они не в состоянии преодолеть порог распознавания. В такой ситуации Т-клетки, потенциально способные взаимодействовать с аутокомплексом, остаются невостребованными, и только те или иные патогенетические сдвиги, приводящие к активации "запрещенных" клонов, становятся причиной аутоиммунного поражения.

Таким образом, толерантность к "своему" формируется двумя способами:

- [отрицательной селекцией](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/000ddb82.htm) аутоантигенспецифических клонов в тимусе и

- ареактивностью соответствующих клонов на периферии.

В свою очередь ареактивность клонов на периферии возникает либо из-за отсутствия костимулирующего воздействия на Т-клоны, исходящего, в частности, от [антигенпрезентирующих клеток](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/0003fe0c.htm) , либо из-за слишком низкого уровня экспрессии комплексов собственных пептидов с молекулами I или II классов МНС.

Каких-либо принципиальных различий в формировании толерантного состояния к "своему" и индуцируемой толерантности к "чужому" нет. В этом отношении исследования П.Медавара и его сотрудников по индукции толерантности к [антигенам гистосовместимости](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/0007256e.htm) у новорожденных мышей интерпретируются с позиций клонального истощения в тимусе, как это происходит в нормальных условиях (см. " [T-система иммунитета](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/000268e0.htm) "). Введение неонатальным мышам аллогенного костного мозга приводит к тому, что часть костномозговых клеток, включая антигенпрезентирующие клетки, заселяют тимус ( [рис. 12.2](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/000fe571.htm) ).

Формирование ареактивности к антигенам МНС донора происходит на уровне [отрицательной внутритимусной селекции](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/000ddb82.htm) . Отбору подвергаются четыре формы иммуногенного комплекса, которые экспрессируются на поверхности антигенпрезентирующих клеток ( [рис. 12.2](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/000fe571.htm) ):

1) комплекс молекул I или II классов [МНС](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/0007256e.htm) собственных антигенпрезентирующих клеток реципиента (A) с пептидами собственных же антигенов гистосовместимости (а),

2) комплекс тех же молекул МНС реципиента (A) с пептидами антигенов гистосовместимости донора (b),

3) комплекс молекул МНС донора (B) с пептидами антигенов гистосовместимости реципиента (а),

4) комплекс молекул МНС донора (B) с пептидами антигенов гистосовместимости того же донора (b).

В результате клетки, чьи рецепторы распознают комплексы Аа, Аb, Ва и Вb, подвергаются отрицательной селекции в тимусе. Клоны, потенциально способные распознавать антигены гистосовместимости иных [гаплотипов](http://humbio.ru/humbio/allerg/000d01e8.htm) , избегают отрицательного отбора и покидают тимус, мигрируя в [периферические лимфоидные органы](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/000e01bf.htm) .

Прошедшая элиминация клонов, способных реагировать как с собственными антигенами, так и антигенами гистосовместимости конкретного по [гаплотипу](http://humbio.ru/humbio/allerg/000d01e8.htm) донора, обеспечивает эффективное приживление кожного трансплантата донора на генетически чужеродном реципиенте. Успех трансплантации связан с отсутствием в лимфоидной ткани периферии клонов Т-клеток, реагирующих с антигенами гистосовместимости донора. Индуцируемая неонатальная толерантность строго специфична и не проявляется по отношению к трансплантату линий мышей, не участвующих в переносе клеток костного мозга ( [рис. 12.2](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/000fe571.htm) - С).

Для поддержания состояния толерантности у реципиента на чужеродные антигены необходимы повторные трансплантации донорских клеток. Связано это с тем, что у реципиента в условиях нормы ранние [предшественники Т-клеток](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/000e589b.htm) постоянно мигрируют из костного мозга в тимус, и они также требуют селекции на введенные антигены донора.

*Заключительный обзор*

Механизмы [толерантности](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/00093dd0.htm) (ареактивности) необходимы, поскольку иммунная система продуцирует огромное число разнообразных антигенспецифичных рецепторов, и некоторые из них оказываются специфичными к собственным антигенам организма; толерантность предотвращает нежелательные реакции против собственных органов и тканей.

Центральная (происходящая в [тимусе](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/00154e33.htm) , тимическая) толерантность к "своим" антигенам (аутоантигенам) обеспечивается делецией тех дифференцирующихся [T-клеток](http://humbio.ru/humbio/immunology/0007c621.htm) , антигенспецифичные рецепторы которых обладают высоким сродством к собственным антигенам, локализованным в [тимусе](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/00154e33.htm) . Низкоаффинные аутореактивные T-клетки, а также T-клетки с рецепторами к тем антигенам, которые не представлены в тимусе, созревают и пополняют пул периферических T-лимфоцитов. Таким образом в крови здоровых индивидов могут появиться аутореактивные T-клетки, способные реагировать с пептидами собственных тканеспецифичных антигенов, в частности, белка [миелина](http://humbio.ru/humbio/cytology/000e84fb.htm) .

Для посттимической толерантности к собственным антигенам (то есть для предотвращения аутоагрессивного действия избежавших делеции T-лимфоцитов) существует четыре механизма.

1. "Игнорирование" T-клетками антигенов собственных тканей организма. Циркулирующие в крови аутореактивные T-клетки могут просто "не замечать" собственные антигены, например, если антигены локализованы в не связанных с циркуляцией тканях. Это феномен представляет собой пассивную форму толерантности к аутоантигенам и наблюдается в следующих случаях:

- если аутореактивные T-лимфоциты не могут проникнуть через эндотелиальный барьер, отделяющий клетки с соответствующими аутоантигенами;

- если активация аутореактивных T-клеток, проникших через этот барьер, не может произойти по одной из следующих причин:

а) недостаточное для распознавания количество аутоантигена;

б) недостаточность или отсутствие экспрессии молекул [MHC](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/0007256e.htm) на тканевых клетках, несущих данный антиген;

в) недостаточное для иммунной реакции число T-клеток;

г) отсутствие костимуляции при презентации антигена.

2. [Анергия](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/0003f2f6.htm) T-клеток, т.е. состояние клеток, когда они становятся неспособными взаимодействовать с антигеном. Подавление функций этих клеток происходит за счет снижения экспрессии [ТКР](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/0004497c.htm) и корецепторных молекул. Однако значение анергии как механизма периферической толерантности к собственным антигенам нельзя считать бесспорным. Такая форма регуляции слишком ненадежна, так как всегда существует опасность ее отмены под влиянием [цитокинов](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/0014293f.htm) , в частности [ИЛ-2](http://humbio.ru/humbio/il-2/000034e6.htm) .

3. Гибель T-клеток. Для поддержания толерантности к собственным антигенам и гомеостаза иммунной системы важное значение имеет делеция T-клеток вне тимуса, когда после активации антигеном большинство T-клеток погибает в результате [апоптоза](http://humbio.ru/humbio/apon/0000923f.htm) (запрограммированной клеточной гибели). Это механизм служит для контроля аутоиммунных реакций и поддержания оптимального пула лимфоидных клеток.

4. Иммунное отклонение (иммуносупрессия). Периферическая толерантность к антигенам может быть "заразительной", когда экспериментально индуцированная толерантноть к одному антигену поддерживает толерантность или подавляет иммунный ответ на другой антиген, пока оба антигена структурно или физически связаны (например, локализованы в одной и той же ткани). Это указывает на механизм толерантности, отличный от "игнорирования" антигена или клеточной гибели. Одно из предложенных для данной формы толерантности объяснений предполагает существование двух популяций T-лимфоцитов, продуцирующих разные [цитокины](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/0014293f.htm) : [хелперных TH1-клеток](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/0002b425.htm) и [хелперных TH2-клеток](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/0002b63c.htm) . В результате возникает, например, индуцированное [ИЛ-10](http://humbio.ru/humbio/biochem/x00f4ae8.htm) (TH2-клетками) подавление воспалительной реакции или, в свою очередь, индуцированное [ИФ-гамма](http://humbio.ru/humbio/immunology/001304e7.htm) (TH1-клетками) подавление дифференцировки [TH0-клеток](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/0002b3c6.htm) в TH2-клетки. Феномен иммунного отклонения распространяется и на собственные антигены, поскольку развитие таких заболеваний, как [диабет](http://humbio.ru/humbio/diabethes/000087f5.htm) и [воспалительный процесс в кишечнике](http://humbio.ru/humbio/har3/000cd664.htm) , вызываемых хелперными TH1-клетками, может быть предотвращено стимулированными антигеном хелперными TH2-клетками.

Помимо T-клеточной толерантности в организме существует и толерантность [B-клеток](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/000099be.htm) к собственным антигенам. Продукция высокоаффинных [IgG](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/0008c54f.htm) зависит от [T-клеток](http://humbio.ru/humbio/immunology/0007c621.htm) . Поэтому, а также потому, что порог чувствительности T-клеток к индукции толерантности ниже, чем у B-клеток, проще всего предположить, что ареактивность B-клеток по отношению к собственным антигенам определяется отсутствием T-клеточной помощи: при отсутствии [хелперных T-клеток](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/0015b9d3.htm) (либо потому, что их вообще нет в T-клеточном репертуаре, либо по причине делеции при индукции толерантности к собственным антигенам в тимусе), соответствующие аутореактивные B-клетки будут неспособны продуцировать аутоантитела.

Толерантность B-клеток может индуцироваться также прямым воздействием антигена как во время их развития, так и после антигенной стимуляции. Аутореактивные B-клетки либо делетируются, либо становятся анергичными. Это зависит от аффинности антигенных рецепторов B-клеток и природы соответствующего антигена, в частности от того, является ли он интегральным белком клеточной мембраны или представляет собой растворимый циркулирующий, в основном мономерный белок. B-клетки, реагирующие на мембраносвязанные аутоантигены в конечном итоге делетируются: они имеют короткую продолжительность жизни и, можно сказать, обречены на гибель (вероятно, вследствие [апоптоза](http://humbio.ru/humbio/apon/0000923f.htm) ) в [костном мозге](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/000b5b3e.htm) еще до поступления в [периферические лимфоидные ткани](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/000e01bf.htm) . B-клетки, связывающие растворимые аутоантигены в периферических лимфоидных тканях, становятся [анергичными](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/0003f2f6.htm) (при условии, что концентрация антигена превышает некий критический уровень). Эффект анергии сопровождается прекращением созревания B-клеток и неспособностью взаимодействовать с [хелперными T-клетками](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/0015b9d3.htm) , что косвенно обусловлено отсутствием экспрессии [IgM](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/0008d2d8.htm) . Кроме того, время полужизни анергичных B-клеток составляет лишь несколько суток, тогда как у нормальных периферических B-лимфоцитов оно равно нескольким неделям.

Толерантность можно индуцировать искусственно различными способами, и некоторые из них применимы в медицине для предотвращения отторжения чужеродных трансплантатов и лечения аутоиммунных и аллергических заболеваний.

Таким образом, открытие в 1953г. П.Медаваром и его коллегами иммунологической [толерантности](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/00093dd0.htm) (явления обратного по своей природе иммунологической реактивности) позволило М.Бернету определить иммунитет как способ дифференцировки всего "своего" от всего "чужого", а изучение механизмов индуцированной толерантности (non-self tolerance) и механизмов толерантности к собственным антигенам (self tolerance) слилось в единое направление исследований, задача которого - понять главный, определяющий принцип работы иммунной системы.

На этом пути стало понятным участие [тимуса](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/00154e33.htm) в отборе и уничтожении антигенспецифических клеточных клонов, способных реагировать с собственными антигенами. Кроме того, стало понятным и другое: в тех случаях, когда тканевые антигены не могут проникнуть в тимус и инициировать отбор "запрещенных" клонов, происходит дополнительный отрицательный отбор клонов на периферии. В этой последней ситуации потенциально аутореактивные клоны переходят в состояние [анергии](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/0003f2f6.htm) .

Подобные же процессы происходят и при индуцируемой толерантности, когда иммунная система начинает воспринимать чужеродный антиген как свой собственный.

Следует, однако, помнить, что индуцируемая толерантность зависит во многом от искусства экспериментатора, и организму предлагается подчас ситуация, которая не встречается в условиях физиологической нормы, например, введение искусственно синтезированных антигенов.

В развитии индуцируемой толерантности участвуют как [Т-лимфоциты](http://humbio.ru/humbio/immunology/0007c621.htm) , так и [В-лимфоциты](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/000099be.htm) , а также [антигенпрезентирующие клетки](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/0003fe0c.htm) , в том числе [макрофаги](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/000bd465.htm) .

Роль макрофагов в создании толерантности особенно наглядна. Неспособность этих клеток поглощать антиген и перерабатывать его в иммуногенную форму является одним из наиболее существенных событий в создании индуцируемой толерантности.

Бесспорно и участие в процессе формирования толерантности [Т-супрессоров](http://humbio.ru/humbio/immunology/IMM-GAL/00029a3c.htm) , хотя пока что имеется лишь хорошая феноменология их участия при отсутствии четкого понимания механизмов.

В целом толерантность как антипод иммунной реактивности является одним из способов сохранения индивидуальной клеточной целостности организма.