

РОЗДІЛ 13. ІМУННА ТОЛЕРАНТНІСТЬ

Лімфоїдна система вищих тварин потенційно здатна здійснювати імунну відповідь проти безмежної кількості чужорідних антигенів та відторгати тканини будь-яких генетично чужорідних донорів. Однак власні тканини вона не відторгає і в нормі імунних реакцій проти власних антигенів не здійснює. Імунна система відрізняє "своє" від "не свого", тобто толерантна до власних речовин, але відторгає речовини всіх інших особин як свого, так і інших біологічних видів. Відсутність реактивності щодо власних речовин називають *природною імунною толерантністю*. Слово "толерантність" (від лат. *tolerantis* - терплячий) означає "терпимість". Природна толерантність відіграє важливу роль у збереженні антигенної індивідуальності особини. Крім природної розрізняють *набуту*, або *індуковану*, *імунну толерантність*. Іноді набуту толерантність називають *імунним паралічем*. Отже, природна толерантність (ауто толерантність, *self-tolerance*) - це толерантність до своїх антигенів, а індукована толерантність - це толерантність до чужорідних (*non-self-tolerance*) антигенів. Толерантність можна відтворити в експерименті. Тому такий тип індукованої толерантності називають *штучною толерантністю*.

Значна кількість хвороб пов'язана як із втратою природної толерантності (різні аутоімунні захворювання), так і з небажаним набуттям толерантності до інфекційних агентів або пухлин, внаслідок чого імунна система стає неспроможною ефективно протистояти інфекції або злоякісному захворюванню. Крім того, розкриття механізмів природної толерантності дало б змогу розробити підходи для тривалого приживлення трансплантатів, що зумовило б значний прогрес у трансплантаційній медицині. Однак наука нині ще не здатна з впевненістю відповісти на більшість питань стосовно молекулярних механізмів, що лежать в основі формування природної толерантності. Значна кількість експериментальних підходів для індукування штучної толерантності та її перенесення іншим тваринам дали змогу детально описати різні її прояви, однак невідомо, наскільки ці експериментальні моделі відображають механізми, що лежать в основі формування природної толерантності.

Вважають, що природна толерантність, як і штучна, індукована антигенами, але не чужорідними, а власними, з якими лімфоїдна система контактує під час індивідуального розвитку та утворення нових лімфоцитів у первинних лімфоїдних органах. Тому, за визначенням експертів ВООЗ, *толерантність є специфічною імунною ареагитивністю, що індукована антигеном. У межах цього визначення толерантність є протилежністю вторинній імунній відповіді.*

Антигени, що індукують толерантність, називають *толерогенами*. Оскільки толерантність може мати різні ступені прояву, то її можна визначити як *індуковану антигеном втрату або зниження зда-*

тності лімфоїдної системи здійснювати специфічну імунну відповідь проти цього самого антигену. Імунну толерантність слід відрізнити від генетично детермінованої неспроможності відповідати на певні антигени внаслідок відсутності у цих антигенів імуногенних властивостей, відсутності необхідних алелів МНС чи репертуару рецепторів. Толерантність потрібно також відрізнити від інших форм пригнічення імунної відповіді - імунодефіцитних станів та станів імунної депресії. На відміну від останніх імунна толерантність завжди специфічна, тобто відсутність відповіді на певний антиген (толероген) не позбавляє організм здатності нормально відповідати на введення інших антигенів. Отже, імунна толерантність є фізіологічною функцією імунної системи, а імунодефіцити — патологією.

Природна імунна толерантність - регуляторний механізм імунної системи, що ґрунтується на елімінації або інактивації лімфоїдних клітин, специфічних до антигенів певного організму. Цей механізм запобігає розвитку аутоімунних реакцій.

На існування механізмів, які б запобігали утворенню антитіл проти власних антигенів організму, звертали увагу ще П. Ерліх та інші першовідкривачі антитіл. У 1938 р. Трауб, перещеплюючи вірус лімфоцитарного хориоменінгіту на курячих ембріонах, помітив, що птахи, які розвиваються із заражених ембріонів, не розвивають імунну відповідь до цього вірусу, тоді як інтактні кури стійкі до спричиненої ним інфекції. В 1945 р. Р. Оуен установив, що в крові дизиготних телят-близнюків, які в ембріональному періоді мали спільний плацентарний кровотік, містяться еритроцити, що належать до двох різних груп крові. Крім того, такі телята легко переносили переливання крові від одного до іншого. Ці спостереження наводили на думку, що формування природної толерантності імунної системи до всіх власних антигенів відбувається в ембріональний період. У 1949 р. Ф. Бернет і Ф. Феннер висловили припущення, що толерантність до власних антигенів не є генетично детермінованою або природженою, а формується в період дозрівання імунної системи внаслідок контакту незрілих лімфоцитів із власними антигенами, які потім у постембріональному періоді сприймаються імунокомпетентними клітинами як "своє".

Ф. Бернет і Ф. Феннер припустили, що субстанції, які утворюються в організмі в ембріональному періоді, контактують із лімфоїдною системою, розпізнаються як "свої", і до них виникає імунна толерантність, яка стає нормою після завершення дозрівання імунної системи. Вони також висловили припущення, що чужорідні антигени, введені в організм тварини в ембріональний або ранній постнатальний період, будуть сприйняті незрілою імунною системою як власні і до них сформується толерантність, тобто організм навчається розпізнавати "своє" і "чуже" ще у процесі розвитку. Однак, працюючи з антигеном, до якого толерантність формується важко (вірус грипу), Ф. Бернет не довів цього геніального припущення.

Здатність імунної системи диференціювати "своє" і "чуже" запобігає розвитку аутоімунних реакцій проти компонентів власних тканин. Механізм імунної толерантності перешкоджає клонам імунокомпетентних клітин, специфічних до антигенів, які постійно містяться в організмі у високих концентраціях, зайняти домінуюче положення у популяції лімфоїдних клітин та спричинити нерегульовану експансію цих клонів в організмі.

Щоб перевірити припущення Ф. Бернета і Ф. Феннера, Р. Білінгхем, Л. Б. Brent і П. Медавар (1953) провели дослідження з трансплантацією ембріонам мишей клітин алогенної кровотворної тканини. Ці дослідники довели можливість штучного відтворення стійкої імунної толерантності до алогенних трансплантатів.

П. Медавар зі співавторами показали, що введення алогенних лімфоїдних клітин ембріонам мишей зумовлює зниження або повну втрату дорослими організмами, що розвинулися з таких ембріонів, здатності вилучати антигени лінії донора (синтезувати специфічні антитіла, відторгати трансплантат, реагувати в ЗКА). Це було продемонстровано приживленням чорних клаптиків шкіри мишей лінії C57BL на білих мишах лінії А, в яких було індуковано імунну толерантність у пренатальний період введенням кровотворних клітин від мишей лінії C57BL (рис. 83). В експериментах П. Медавара і співавторів тривале збереження толерантності пояснювалося тим, що тварини ставали "імунними химерами", в яких тривалий час персистували лімфоїдні клітини від двох різних ліній.

У дослідях М. Гашека у дорослих птахів, які в ембріональному періоді перебували в стані парабіозу, трансплантати приживалися і введені внутрішньовенно еритроцити партнера за парабіозом не елімінувалися. Трансплантати від інших тварин та еритроцити інших донорів елімінувалися у звичайні строки. Така закономірність пояснюється тим, що здатність розрізняти власні й чужорідні антигени у тварин, як правило, виникає постнатально. В ембріональному і ранньому постнатальному періоді незріла лімфоїдна тканина сприймає за "свої" введені в організм чужорідні антигени.

Доказом того, що природна толерантність до власних тканинспецифічних антигенів є набутою, можуть бути також дані Е. Тріплета (E. Triplett; 1962), який пересаджував гіпофізи, видалені у пуголовків, жабам, що з них розвинулися. У цих дослідях аутологічні гіпофізи відторгалися. Це означало, що навіть антигени, які кодуються власними генами цих жаб, сприймалися як чужорідні, якщо під час індивідуального розвитку лімфоїдна система з ними не контактувала.

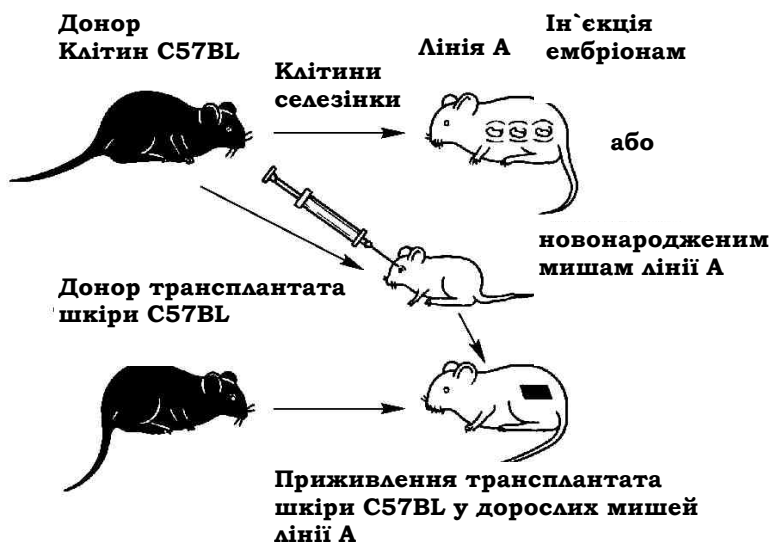


Рис. 83. Індукування толерантності в ембріональний період (схема дослідів П. Медавара)

Досліди П. Медавара і співавторів стали яскравим доказом справедливості геніальної здогадки Ф. Бернета. Це дало змогу Ф. Бернету в 1957 р. сформулювати клонально-селекційну теорію імунітету, одним з постулатів якої був висновок про те, що аутореактивні клони елімуються в процесі розвитку імунної системи внаслідок контакту з власними антигенами. За свої відкриття П. Медавар і Ф. Бернет у 1960 р. були удостоєні Нобелівської премії.

Експерименти П. Медавара та інших дослідників поклали початок широкому вивченню імунної толерантності до чужорідних антигенів, трансплантаційного імунітету, природної толерантності та пригнічення імунної реактивності. Нині цим питанням присвячено багато важливих експериментальних і клінічних спостережень.

13.1. ШТУЧНА ТОЛЕРАНТНІСТЬ

Головною експериментальною моделлю для вивчення механізмів природної толерантності є індукування штучної толерантності у піддослідних тварин.

Толерантність до алогенних і ксеногенних клітин. Як показав П. Медавар зі співробітниками, штучну толерантність до алогенних тканин можна створити внутрішньовенним введенням ембріонам живих лімфоцитів. Оскільки толерантність до алогенних клітин і тканин залежить від сильних антигенів тканинної сумісності, які містяться на лімфоцитах, створення толерантності до лімфоцитів зумов-

лює толерантність щодо антигенів інших тканин того самого донора. За здатністю індукувати стан толерантності більш активними у мишей є клітини лімфатичних вузлів, селезінки, кісткового мозку, менш активні - лімфоцити крові й тимоцити. Найефективніше індукує толерантність введення алогенних кровотворних клітин у кров, оскільки це забезпечує надходження антигену в усі лімфоїдні органи. Алогенні лімфоїдні клітини донора, трансплантовані ембріонам, приживаються в організмі реципієнта і проліферують. У цьому випадку тварина є імунною химерою, кровотворна тканина якої складається з власних і генетично чужорідних клітин. Толерантність залежить від кількості клітин донора, що прижилися в організмі реципієнта. Чим більша кількість живих клітин донора виявляється у лімфоїдних тканинах реципієнта, тим триваліше зберігається толерантність до пересаженого трансплантата. Якщо клітини донора в організмі реципієнта не приживаються, то трансплантат відторгається.

Здатність розвивати імунну відповідь формується в ембріональний період не до всіх антигенів одночасно. Ембріони овець після 75-ї доби внутрішньоутробного розвитку відторгають трансплантати шкіри, що свідчить про раннє дозрівання лімфоїдної системи у цих тварин. Однак антитіла на дифтерійний анатоксин і корпускулярні антигени черевнотифозної палички в ягнят не утворюються і впродовж перших місяців постнатального розвитку.

Імунну толерантність у деяких видів ссавців і птахів можна індукувати не лише в ембріональному періоді, а й у перші дні постнатального розвитку. Час, упродовж якого можна створити толерантність, називають *адаптивним періодом*. У кролів адаптивний період закінчується ще до народження, у мишей він зберігається 1-2 доби, а в собак, щурів і качок - від 2 до 5 діб після народження. Адаптивний період значною мірою залежить від характеру антигенів, їхніх доз, антигенних відмінностей між донором і реципієнтом. Щодо алогенних антигенів він триваліший, ніж до ксеногенних. При відмінностях лише за слабким локусом гістосумісності адаптивний період у мишей може збільшуватися до двох тижнів. У дорослих тварин сталу штучну толерантність можна зумовити багаторазовим введенням великих доз алогенних клітин лімфатичних вузлів і селезінки або інших клітин, що містять ядро. Однак це можливо лише у разі незначних генетичних відмінностей донора та реципієнта за слабкими локусами гістосумісності. Максимальна подібність донора і реципієнта за антигенами гістосумісності — одна з основних умов створення толерантності до алотрансплантатів у тварин.

Створити повну толерантність щодо алогенних трансплантатів можна лише впродовж адаптивного періоду після трансплантації великої кількості живих клітин лімфоїдної й мієлоїдної тканин, що здатні до приживання та проліферації. При введенні недостатньої кількості клітин розвивається часткова толерантність, а при введенні ще мен-

шої кількості - сенсibiliзація. Виникнення толерантності залежить також від кількісного співвідношення введених живих лімфоцитів або неклітинних антигенів і лімфоцитів реципієнта. Тривалість життя алогенного трансплантата прямо залежить від кількості введених лімфоїдних клітин.

Для створення стійкої толерантності потрібна колонізація лімфоїдної тканини реципієнта лімфоїдними клітинами донора. Після введення зруйнованих, або незруйнованих, але вбитих лімфоїдних клітин пригнічується антитілогенез, але відбувається відторгнення трансплантатів, тобто виникає часткова, неповна толерантність. Цей стан зберігається впродовж коротшого періоду, ніж повна толерантність. При трансплантації еритроцитів реактивність до інших тканин зберігається, хоча може бути й ослаблена.

Вважають, що з введенням новонародженим тваринам алогенної лімфоїдної тканини в організм реципієнта потрапляють алогенні стовбурові кровотворні клітини (СКК). Частина цих алогенних СКК може заселяти тимус, де вони диференціюються не лише на тимоцити, а й на клітини міелоїдного ряду - дендритні клітини і макрофаги тимуса. Саме тому алогенні клітини беруть участь у процесах негативної і позитивної селекції тимоцитів, яка відбувається в тимусі реципієнта. Отже, для створення і тривалого підтримання механізму толерантності необхідною умовою є формування химерного тимуса, до складу якого входять клітини двох різних генотипів. Такий механізм пояснює також те, чому в ембріонів і новонароджених тварин толерантність індукувати легше - саме в цей час у них відбувається заселення тимуса ембріональними СКК, які формують міелоїдні клітинні елементи тимуса.

Толерантність, отриману за допомогою живих кровотворних клітин, можна перенести з клітинами селезінки сингенним тваринам у ранньому постнатальному періоді або статевозрілим тваринам після опромінення - адаптивне перенесення. Кінетику індукування толерантності *in vivo* можна вивчати методом перенесення клітин (відмитих лімфоцитів) від толерантних тварин опроміненим або сингенним реципієнтам, яким вводять специфічний антиген.

Стійку толерантність щодо ксеногенних тканин зазвичай створити не вдається, але нестійка толерантність між тваринами споріднених видів у деяких випадках відтворюється. Головною перешкодою у створенні толерантності до ксеногенних тканин є участь механізмів неспецифічного захисту у відторгненні ксеногенних тканин. Гостре відторгнення ксеногенного трансплантата пов'язане переважно з утворенням тромбів, геморагіями, після чого настає некроз пересаджених тканин. Причиною гострого відторгнення є атака природними антитілами реципієнта ендотелію донора, внаслідок чого відбувається активація комплементу. Наприклад, під час трансплантації органів свиней до вищих приматів природні антитіла приматів розпі-

знають епітоп Gal1-3Gal, який входить до складу деяких глікопротеїнів і гліколіпідів ендотелію свиней, але відсутній в організмі вищих приматів. Якщо гострому відторгненню запобігти, наприклад, за допомогою молекулярно-генетичних методів (див. далі), то можна досягти тривалішого приживання ксеногенного трансплантата.

Поліклональна толерантність, тобто толерантність до багатьох антигенів, може бути індукована багаторазовим введенням (100 ін'єкцій) алогенних клітин, які містять ядро, і великих доз розчинних антигенів (гемоціанін, флагелін) упродовж тривалого часу. Це забезпечує тривале приживлення як алогенних, так і ксеногенних трансплантатів. Таку толерантність важко розглядати як власне толерантність, вона швидше нагадує імунодефіцитні стани.

Явище імуноної толерантності, як і всі імунні реакції, є суворо специфічним. Тварина, толерантна до тканин донора трансплантата, реагує нормальними імунными реакціями на трансплантати від того самого виду, але іншої генетичної лінії.

Толерантність до бактеріальних і вірусних антигенів. Створити стан толерантності до бактеріальних і вірусних антигенів в експериментальних умовах, як правило, не вдається. G. Nossal і A. Abbot (1966) індукували стан толерантності у мишей до сальмонел уведенням у неонатальному періоді H-антигену. У дослідженнях J. Larsen (1969) вірус лімфоцитарного хориомеїнігиту у новонароджених мишей зумовлював стан повної і тривалої толерантності за наявності вірусемії та відсутності специфічних антитіл. Те, що досягти толерантності до вірусів і бактерій важко, можна, очевидно, пояснити високою антигенністю та мозаїчністю корпускулярних мікробних антигенів, оскільки толерантність вдається отримати до певних фракцій мікробних антигенів - інактивованих білкових токсинів, мономерного флагеліну, певних адгезивних молекул, але не до цілих бактерій чи вірусів.

Відсутність толерантності до більшості бактерій і вірусів пояснюється участю механізмів природного імунітету в їх елімінації. Корпускулярні вірусні та бактеріальні антигени мають явні ознаки чужорідності для організму і тому у відповідь на їх потрапляння до організму починають розвиватися реакції запалення, зумовлені факторами неспецифічного захисту: активується комплемент, антигенні субстанції розпізнаються лектиновими і Toll-like рецепторами, активуються тканинні базофіли, макрофаги і дендритні клітини тощо. Саме активація дендритних клітин є умовою запуску специфічних імуних реакцій. Тому за наявності активації ДК дуже важко зумовити специфічну імуно толерантність. Активацією ДК можна пояснити також "зрив толерантності" після введення толерогену з ад'ювантом.

За певних вад системи неспецифічного імунітету можливий розвиток толерантності і до корпускулярних вірусних та бактеріальних антигенів.

Після введення корпускулярних мікробних антигенів новонародженим і дорослим тваринам формується лише часткова ареактивність, тобто знижена реактивність на деякі з антигенів складного бактеріального комплексу. Ступінь толерантності, що індукована до певної мікробної речовини, у різних генетичних ліній мишей неоднакова.

Толерантність, індукована неклітинними антигенами. Толерогенна активність антигенних речовин залежить від їхньої молекулярної маси й полімерності. Так, мономерний флагелін з молекулярною масою 40 кДа виступає як Т-залежний антиген, а полімерний флагелін з молекулярною масою 100 кДа - як Т-незалежний. Тому й механізми індукування толерантності до цих речовин різні.

Важливою умовою толерогенності білкових молекул є їх розчинність. Агреговані й денатуровані молекули толерантності не зумовлюють. Д. Дрессер (1962) встановив, що осадження макроагрегатів білка з альбуміну і γ -глобуліну сироватки після ультрацентрифугування при 20 000g призводить до втрати білками антигенних властивостей і набуття толерогенних. Якщо осаджений під час центрифугування білок додати до розчинного білка, то розчинний білок набуває імуногенних властивостей. Цей ефект, який називають *феноменом Дрессера*, спостерігається при аналогічних дослідах і з розчинами інших білків. Деагреговані γ -глобуліни виявляють толерогенну дію в малих дозах, тому їх застосовують для індукування толерантності. У дорослих мишей толерантність виникає після внутрішньочеревного введення 10-20 мг деагрегованого γ -глобуліну людини. Повторні введення γ -глобулінів у малих дозах показали, що стан толерантності можна індукувати і підтримувати малими дозами антигену. Однак чим вища доза розчинних білкових антигенів, які вводять новонародженим тваринам, тим більш вираженою і тривалішою є толерогенність. Толерантність новонароджених мишей і кролів до алоантигенів білків сироватки зберігається 3-6 міс. і може подовжуватися після повторних введенень антигену.

Можливо, толерантність імунної системи до розчинних білкових антигенів є важливим механізмом підтримання природної толерантності до власних антигенів плазми і лімфи. Розчинні білкові антигени самі по собі не здатні індукувати активацію дендритних клітин, а отже, зумовити ініціювання специфічних імунних реакцій. Крім того, мономерні білкові антигени не здатні перехресно зв'язувати рецептори В-лімфоцитів, що є необхідною умовою для їх інтерналізації і презентації.

Експериментальними дослідженнями було показано, що введення тваринам аутологічних антигенів з плазми крові в агрегованому стані зумовлює аутоімунні реакції і синтез антитіл проти введених антигенів. В агрегованому стані аутоантигени можуть спричинити запален-

ня, що може призводити до розвитку аутоімунних реакцій. Крім того, агреговані аутоантигени можуть зумовити перехресне зв'язування рецепторів аутоспецифічних В-клітин і їх активацію (за принципом Т-незалежних антигенів).

Можливий ще один механізм толерогенної дії розчинних білкових антигенів - блокування рецепторів В-клітин. Таке блокування може відбуватися як на рівні зрілих В-клітин, що веде до ігнорування В-лімфоцитами зв'язаного антигену, так і на рівні попередників В-клітин у кістковому мозку, що може призводити до загибелі цих клітин.

Індукування толерантності до гаптенів. Як правило, гаптени самостійно толерантність не індукують. Толерантність до гаптенів залежить від толерантності до носія. Наприклад, поліпептиди, які складаються з D-амінокислот, мають толерогенні властивості і якщо їх використовувати як носії, то вони пригнічують імунну відповідь на гаптен, введений повторно навіть з імуногенним носієм. Тварина, толерантна до носія, не продукує антитіл до гаптену, що кон'югований з цим носієм, або дає ослаблену імунну відповідь, отже, є підстави вважати, що толерантність до кон'югату може бути зумовлена ареакивною до носія.

Толерантність може бути індукована до реакційноздатних простих хімічних речовин, які є гаптенами, при введенні їх у вільному стані. Ці речовини, очевидно, *in vivo* утворюють комплекси з аутологічними білками. Доведено, що після внутрішньовенного введення гвінейським свинкам великих доз новарсенолу у них не вдається отримати шкірну сенсibilізацію до цієї речовини. М. Чейз (Chase) (1946) встановив, що в результаті перорального введення гвінейським свинкам ДНХБ пригнічується виникнення сенсibilізації до цієї речовини. Зазначені явища називають *феноменом Сульцбергера-Чейза*.

Спостереження про те, що аутологічні білкові носії, як правило, індукують толерантність до гаптенів, які з ними зв'язані, розкриває базовий механізм природної толерантності. Нагадаємо, що гаптени можуть розпізнаватися лише рецепторами В-клітин, а білкові носії мають містити також сайти розпізнавання рецепторами Т-клітин (Т-епітопи). В аутологічних носіях Т-епітопів немає, оскільки аутореактивні Т-лімфоцити проходять негативну селекцію в тимусі. Отже, толерантності на рівні Т-клітин (у багатьох випадках), достатньо для відсутності імунної відповіді на той чи інший антиген.

13.1.1. Ефект дози антигенів

Толерантність індукують дози антигенів, які відрізняються від імуногенних доз. Між величиною дози, ступенем толерантності та її тривалістю існує певна залежність.

Н. Мітчисон (N. Mitchison) в експерименті на мишах установив, що толерантність до тимусзалежних антигенів у дорослих мишей вини-

кає при дозах антигенів, які вищі або нижчі за імуногенні, тобто існує так звана *високо-* і *низькозонна* толерантність. Було показано, що повторні ін'єкції мишам як низьких (0,001 мг), так і високих (5 мг) доз бичачого сироваткового альбуміну індуюють стан толерантності, тоді як проміжні дози зумовлюють імунні реакції. Вважають, що на формування толерантності впливають дози антигену, щільність детермінант на поверхні молекули, час між ін'єкціями тощо.

За наявності попереднього імунітету розвиток толерантності до гомологічного антигену ускладнюється. Це пояснюється тим, що імунізовані тварини елімінують антиген значно швидше, ніж інтактні або толерантні, а також тим, що в імунізованих тварин за повторної антигенної стимуляції легше відбувається активація клітин пам'яті, ніж їх інактивація. Щоб досягти стану толерантності в імунних мишей, потрібна доза антигену в 10 разів більша, ніж для отримання такого самого ефекту в інтактних мишей.

Низькозонна толерантність не виникає у мишей *nude* і після введення антигену нормальним тваринам разом з антилімфоцитарною сироваткою (АЛС). Стан низькозонної толерантності можна зняти введенням лімфотропних вірусів, що вражають лімфоцити тимусзалежних зон лімфатичних вузлів і селезінки (P. Baker, 1975). На основі цих даних було зроблено висновки, що низькозонна толерантність зумовлюється Т-клітинами-супресорами. При низькозонній толерантності в лімфоїдній тканині мишей виникає популяція антигенспецифічних клітин-супресорів, які пригнічують гуморальний імунітет у системі адаптивного перенесення. Оскільки низькозонна толерантність зумовлюється Т-клітинами-супресорами, то під впливом АЛС вона не формується. Сучасні погляди на природу клітин-супресорів залишаються суперечливими. Однак очевидно, що низькозонна толерантність формується на рівні Т-клітин, а високозонна - на рівні як Т-, так і В-клітин.

Цікаво, чи відрізняються процеси низько- та високозонної толерантності під час формування природної толерантності до власних антигенів? З метою пошуку відповіді на це запитання були створені трансгенні миші, які експресували яєчний білок овалбумін у клітинах підшлункової залози. Одна лінія мишей експресувала овалбумін на високому рівні, а інша - на низькому. Трансгенним мишам обох ліній вводили сингенні цитотоксичні Т-лімфоцити, специфічні до епітопів овалбуміну. У мишей з високим рівнем експресії овалбуміну перенесені Т-клітини гинули внаслідок апоптозу, а в мишей з низьким рівнем - специфічні Т-клітини продовжували існувати, але не розвивали імунних реакцій щодо підшлункової залози. Виділені з таких мишей Т-лімфоцити могли розвивати нормальні імунні реакції проти клітин, що експресують овалбумін *in vitro*, але в організмі мишей вони чомусь "мовчали". Це явище називають *клональним ігноруванням*. Воно пояснюється тим, що Т-лімфоцити не отримують сигнал, доста-

тній для активації, внаслідок низької щільності специфічних детермінант на клітинах-мішенях. Отже, механізмом високозонної толерантності в цьому експерименті була клональна делеція, а низькозонної - клональне ігнорування.

Для досягнення толерантності досить інактивації або блокування клітин з високоафінними рецепторами. Клітини, що несуть рецептори з низькою афінністю, при цьому можуть залишатися нетолерантними. Отже, клітини-попередники з високою афінністю рецепторів чутливіші та більш "ранимі" у період формування толерантності й тому елімінуються вже за невеликих доз антигену. Чим більш високоафінні рецептори на клітинах-попередниках, тим менші дози толеро-гену необхідні для їхньої елімінації.

При ін'єкціях високими дозами антигенів з ад'ювантами толерантність не виникає, оскільки ад'юванти створюють в організмі "депо" антигену, внаслідок чого провокують реакції запалення, які вкрай важливі для ініціювання специфічних імунних реакцій.

13.1.2. Фактори, щосприяють створенню штучної толерантності

На формування толерантності до більшості антигенів впливають фактори, які неспецифічно пригнічують імунітет: сублетальне опромінення іонізуючою радіацією, дренаж грудної лімфатичної протоки, хіміопрепарати, що мають імунодепресивну дію, наприклад циклоспорин А, циклофосфан, імуран, метотрексат, а також АЛС. Імунодепресанти вводять разом з антигеном або впродовж короткого часу після ін'єкції антигену.

Перитонеальні макрофаги, опромінені *in vitro* або в організмі донора, а потім сенсibilізовані антигеном, на відміну від інтактних, не здатні індукувати синтез антитіл. Вважають, що радіоактивне випромінювання інактивує процесинг антигену макрофагами, що може бути одним із механізмів його імунопригнічувальної дії. Інше пояснення - це нездатність опромінених макрофагів експресувати коштимуляторні молекули.

Виникнення толерантності до чужорідних антигенів (трансплантів) після опромінення реципієнта або дії імунодепресантів пояснюється тим, що ці впливи гальмують процеси проліферації і диференціювання активованих зрілих лімфоїдних клітин, зумовлюючи загибель клітин, що проліферують, а незрілі лімфоїдні клітини, що утворюються зі стовбурових кістковомозкових попередників, за наявності чужорідних антигенів стають толерантними до них.

Значний успіх сучасної трансплантології насамперед пов'язаний з відкриттям імунодепресивних препаратів, що специфічно пригнічують функцію лише окремих субпопуляцій клітин. Так, циклоспорин А пригнічує активацію Т-хелперів у відповідь на стимуляцію ІЛ-2 та власне інгібує продукування ІЛ-2 в організмі.

Отже, індуковану імунну толерантність можна визначити як повне або часткове гальмування вторинної імунної відповіді на гомологічний антиген або як незавершену імунну відповідь. По суті, індукована імунна толерантність - це вторинна імунна відповідь, яка виявляється не підвищеною, а зниженою реакцією організму на повторне введення чужорідного антигену або її повною відсутністю.

Штучна імунна толерантність індукується:

- 1) за повторних введень малих доз антигену впродовж тривалого часу;
- 2) після введення антигену в надлишковій кількості;
- 3) у разі застосування розчинних антигенів, звільнених від макромолекулярних агрегатів;
- 4) якщо антиген дуже повільно деградує і тому довго зберігається у тканинах, зокрема в центральних лімфоїдних органах;
- 5) у разі неонатального введення алогенних стовбурових кровотворних клітин.

Механізми індукування толерантності до алогенних клітин і білкових антигенів, очевидно, різні. До Т-незалежних антигенів небілкової природи, а також до вірусних і бактеріальних корпускулярних антигенів толерантність майже не формується (не беручи до уваги імунодефіцитні стани).

Штучна толерантність може сформуватися за такими механізмами:

- 1) клонального ігнорування - коли клітини "не помічають" антиген, введений у невеликій кількості;
- 2) клональної делеції - загибелі специфічних клітин під час розпізнавання великої кількості антигенів;
- 3) блокування еферентної ланки - наявність розчинного антигену в сироватці, що блокує рецептори сенсibilізованих лімфоцитів;
- 4) блокування аферентної ланки - гальмування активації В-клітин надлишком антитіл, пригнічення макрофагальної реакції;
- 5) порушення диференціювання стовбурових клітин, яке зумовлене відсутністю загрудинної залози (тимусу) або створенням стійкого химерного тимуса.

13.1.3. Відміна толерантності

Імунокомпетентні клітини дорослих тварин толерантні (ареактивні) щодо антигенів власного організму, з якими вони контактують в ембріональному періоді. Однак часте виявлення аутоантитіл у здорових особин свідчить про те, що навіть природна толерантність не є абсолютною. Причини відміни толерантності, як і механізми її формування, у багатьох випадках залишаються нерозкритими.

В експерименті штучно індукований стан толерантності припиняється після введення в організм толерантної тварини живих лімфоцитів лімфатичного вузла сенсibilізованих або нормальних сингенних тварин. Відміну толерантності зумовлює і трансплантація лімфоцитів

від тварин з ГСТ до цього антигену.

Стан штучної толерантності порушується під впливом неспецифічних стимуляторів лімфоцитів, наприклад ендотоксинів (ЛПС-ліпополісахаридів). Здатність до утворення антитіл, втрачена після опромінення, відновлюється під впливом парентерально введених ендотоксинів.

Після зникнення толерантності здатність виробляти антитіла або відторгати трансплантат відновлюється. Втрата толерантності до власних антигенів призводить до аутоімунних захворювань, а втрата толерантності до чужорідних антигенів зумовлює сенсibilізацію. Порушення толерантності до власних антигенів відбувається спонтанно у мишей лінії NZB. У віці понад 3 міс. у них виявляються аутоантитіла до ендогенних антигенів: еритроцитів, рибонуклеопротейдів, кардіоліпіну, колагену та інших речовин. Фактично ця лінія мишей використовується як експериментальна модель для вивчення системного червоного вовчачка. Виявлено лінії курей, в яких у період статевої зрілості виникає тиреоїдит і виявляються антитиреоїдні аутоантитіла. Зниження толерантності до власних антигенів переважно залежить від Т-клітин, оскільки не всі В-клітини у нормі толерантні до всіх аутоантигенів.

Причини порушення толерантності різні. Одна з них - приєднання до власних білків чужорідних гаптенів. При цьому гаптен може змінювати структуру білка так, що він стає чужорідним для власного організму. Такий механізм утворення аутоантигенів при тромбоцитопенічній пурпурі спостерігається у хворих, яких лікували седормідом.

Толерантності немає до антигенів, які в нормі недоступні для лімфоїдних клітин. Деякі місця в організмі належать до так званих імунопривілейованих сайтів, куди не можуть потрапляти наївні Т-лімфоцити. До таких сайтів належить, наприклад, центральна нервова система. Показано, що якщо тварин імунізувати аутологічним білком мієліном, введеним у повному ад'юванті Фрейнда, то у них розвивається аутоімунна реакція проти власної нервової тканини. Толерантність у центральних лімфоїдних органах також не формується при пізній появі антигену (сперма), коли толерантність індукувати вже важко. Так можна пояснити наявність аутоантитіл до сперми при певних патологіях.

Втрата толерантності може відбуватися під впливом ад'ювантів, перехресних антигенів, у результаті соматичних мутацій у генах, що кодують власні білкові антигени, або в генах рецепторів імунокомпетентних клітин. У власних антигенів можуть змінюватися фізико-хімічні властивості, наприклад, агрегований γ -глобулін і вкритий вірусами еритроцит набувають антигенних властивостей.

Особливо небезпечним є зрив толерантності внаслідок перенесених інфекцій. Вважають, що інфекційні агенти можуть бути одним з етіо-

логічних факторів у патогенезі багатьох аутоімунних хвороб. Наприклад, добре відомо, що ревматизм іноді буває пов'язаний з перенесеними стрептококовими інфекціями, артрит - з такими вірусними інфекціями, як кір і краснуха, тощо. Це пояснюють перехресними детермінантами білків інфекційних агентів і власних білків. Компоненти клітинної стінки або вірусного капсиду в цьому випадку виконують роль ад'юванту, стимулюючи розвиток запалення та ініціювання специфічних імунних реакцій навіть до тих детермінант, до яких у нормі імунна система була толерантною.

Експериментальною моделлю для вивчення механізмів зриву імунної толерантності після перенесених інфекцій є трансгенні миші, які експресують білок капсиду вірусу грипу в клітинах підшлункової залози. В нормі миші толерантні до цього білка і сприймають його як свій власний. Однак після перенесеної грипозної інфекції у мишей з'являються цитотоксичні лімфоцити, які атакують клітини підшлункової залози і в мишей розвивається цукровий діабет. Одним із можливих механізмів зриву толерантності в цьому випадку може бути активація дендритних клітин у слизових оболонках під дією живих вірусних частин. У нормі дендритні клітини не презентували антигенів цього вірусу, оскільки він був локалізований лише в межах підшлункової залози. За інфекційного процесу ДК, які фагоцитували вірусні частинки, активуються, переходять у лімфатичні вузли, де й презентують вірусні пептиди цитотоксичним лімфоцитам. Отже, стан системи природного захисту може істотно впливати на індукування чи зрив толерантності, що може виявитися небезпечним у разі наявності у збудника перехреснореагуючих антигенних детермінант.

Залежно від конкретних умов стан імунної толерантності буває корисним або шкідливим. Природна толерантність до власних антигенів - явище фізіологічне, що забезпечує гомеостаз. Порушення толерантності спричинює виникнення аутоімунних процесів. Під час трансплантації індукування толерантності до антигенів донора сприяє подовженню тривалості виживання трансплантата. За толерантності до інфекційних агентів знижується резистентність організму до інфекції і тварини гинуть від малих доз патогенних мікробів. Формування толерантності до антигенів пухлин підсилює ріст цих пухлин.

13.2. МЕХАНІЗМИ ПРИРОДНОЇ ІМУННОЇ ТОЛЕРАНТНОСТІ

Елімінація або супресія клонів. Питання про те, чи відбуваються у процесі толерантності елімінація, інактивація або пригнічення функції клітин, що реагують на певний антиген, остаточно ще не з'ясоване. Ймовірно, різні прояви толерантності забезпечуються різними механізмами (табл. 43). Як уже зазначалося, механізми індукування високозонної толерантності відрізняються від низькозонної. Толерантність на рівні Т-клітин відрізняється від толерантності на рівні В-клітин. Крім того, різняться механізми центральної і перифе-

ричної толерантності, толерантності до розчинних антигенів, антигенів позаклітинного матриксу та мембранних антигенів живих клітин. Очевидно, у підтриманні стану природної толерантності беруть участь багато різних механізмів.

Таблиця 43. Особливості основних форм толерантності

Механізм толерантності	Особливості толерантності
Толерантність, створена елімінацією специфічних клонів	Імунодефіцити підсилюють толерантність Стан толерантності відміняється після введення нетолерантних лімфоцитів Зменшена кількість антигенреактивних клітин Після зникнення толерогену у мишей реактивність Т-клітин відновлюється впродовж 6—8 міс, а В-клітин - впродовж 2-3 міс. Зберігається під час стимуляції антигеном <i>in vitro</i> При перенесенні лімфоцитів від толерантних тварин опроміненим реципієнтам реактивність відсутня
Толерантність, створена супресією специфічних клонів	Імунодефіцити послаблюють толерантність Введення нетолерантних лімфоцитів не відмінює толерантність Збільшена кількість антигенреактивних клітин Реактивність відновлюється впродовж кількох діб або тижнів Не зберігається під час стимуляції антигеном <i>in vitro</i> При перенесенні лімфоцитів від толерантних тварин опроміненим реципієнтам толерантність може зникати

Толерантність, яка формується під час розвитку лімфоїдних клітин у центральних лімфоїдних органах, називають *центральною*. Вона переважно зумовлена елімінацією клонів аутореактивних клітин. Елімінації насамперед зазнають клітини з високою афінністю рецепторів до найпоширеніших аутоантигенів. Ті потенційно аутореактивні клітини, які виселяються з центральних лімфоїдних органів на периферію, підлягають периферичній толяризації. Периферична толерантність забезпечується великою кількістю різних механізмів, головні з яких - запобігання розпізнаванню антигену (ігнорування), відсутність активаційних і костимуляторних сигналів (анергія), специфічне пригнічення функцій (супресія), загибель аутореактивних клітин на периферії внаслідок повторних стимуляцій антигеном (апоптоз). Вважають, що головні механізми підтримання толерантності ще не відкрито.

13.2.1. Елімінація клонів при центральній толерантності

Перше теоретичне пояснення імунної толерантності було зроблено на основі клонально-селекційної теорії імунітету. Припускали, що антиген виявляє депресивну дію на незрілі лімфоїдні клітини специфічного клону, запобігаючи їх проліферації та диференціюванню. Пізніше уявлення про механізми толерантності розширились, але теорія елімінації клонів залишилася основною догмою. Вважають, що елімінація аутореактивних клонів (клональна делеція) є головним механізмом центральної толерантності.

Незрілі аутореактивні Т-клітини елімуються в тимусі, а незрілі аутореактивні В-клітини - в кістковому мозку.

Роль тимуса у створенні й підтриманні толерантності. Як було розглянуто в попередньому розділі, в тимусі попередники Т-лімфоцитів набувають здатності розпізнавати власні молекули МНС I і МНС II класів, тобто стають рестриктованими за МНС. МНС-рестрикція може призводити до появи клітин з підвищеною аутореактивністю до власних антигенів гістосумісності. Щоб уникнути можливості потрапляння таких клітин на периферію, в тимусі відбувається негативна селекція клітин, які розпізнають власні МНС з підвищеною афінністю чи авідністю.

Вважають, що толерантності до власних тканин тимоцити набувають у результаті елімінації в тимусі клонів лімфоцитів, здатних достатньо афінно розпізнавати власні антигени МНС. Про роль тимуса у створенні толерантності свідчить і те, що толерантність до деяких антигенів вдається передати трансплантацією тимуса. У тимусі виявлено гормон (прегненолон), який має імунодепресивну дію і сприяє виникненню толерантності.

Тривалість толерантності до алотрансплантатів шкіри часто збігається з перебуванням у тимусі алогенних кровотворних клітин. Це дає змогу вважати, що тимус — основне місце формування толерантності. Щодо клонів, які здатні реагувати проти власних антигенів, то можна припустити, що їх знешкодження досягається внаслідок загибелі. Елімінація клітин-попередників, що зв'язали велику кількість антигену, здійснюється в результаті апоптозу та фагоцитозу. Можливо, в деяких випадках толерантність досягається тим, що специфічні клони під час розпізнавання антигену в тимусі диференціюються до зрілих клітин без проліферації, що призводить до виснаження їх пулу (теорія кінцевого диференціювання).

Практично неможливо, щоб усі власні антигени були наявні у тимусі в кількості, необхідній для елімінації аутореактивних клітин. Підраховано, що всього в організмі людини синтезується приблизно 50 тис. білків, з яких може утворитися до 30 млн антигенних пептидів. На кожній клітині в середньому експресується близько 100 тис. молекул МНС. Тому ймовірність потрапляння на поверхню клітини у комплексі з МНС для кожного пептиду в середньому становить 0,3 %. Відповідно, ймовірність презентації двох однакових пептидів ще мен-

ша. Безумовно, різні білки мають неоднаковий рівень експресії в клітині, але збільшення ймовірності презентації одних білків робить ще менш імовірною презентацію інших. Тому формування центральної толерантності в тимусі відбувається переважно до тих білків, які мають високий рівень експресії.

Центральна толерантність В-клітин у кістковому мозку. Які наслідки очікують незрілі В-клітини, якщо вони зв'яжуть власні антигени в кістковому мозку? Вважають, що незрілі В-клітини не здатні активуватися після розпізнавання антигену, але можливі два наслідки такого розпізнавання - загибель або редагування рецепторів.

Під час розвитку в кістковому мозку В-лімфоцити, що розпізнали власні антигени, гинуть унаслідок апоптозу. Такий шлях є найімовірнішим для незрілих В-клітин. Він зумовлює клональну делецію аутоспецифічних В-лімфоцитів. Вона є головним механізмом толяризації В-клітин до аутоантигенів. Роль толерогенів у цьому випадку виконують антигени, яких дуже багато в організмі, та антигени, які мають полімерну структуру з багатьма однаковими антигенними детермінантами. До таких антигенів належать білки позаклітинного матриксу — колаген, ламінін, фібронектин, фібрин, протеоглікани, гіалуронова кислота тощо. Такі антигени становлять небезпеку активації В-клітин на зразок тимуснезалежних антигенів завдяки перехресному зв'язуванню поверхневих імуноглобулінових рецепторів. Тому В-клітини, специфічні до цих аутоантигенів, мають бути знищені у першу чергу. До групи таких антигенів можна також віднести молекули МНС та інші мембранні глікопротеїни, які досить щільно експресовані на мембранах власних клітин організму.

Слід зазначити, що у разі зв'язування незрілою В-клітиною в кістковому мозку певного аутоантигену вона не завжди гине. Природа винайшла спосіб економнішого використання потенціалу В-клітин. Деякі В-клітини можуть проводити подальше реаранжування генів легких ланцюгів рецептора. При цьому може змінюватися специфічність рецепторів і втрачатися аутореактивність. Цей процес, що називається *редагуванням рецепторів*, докладніше описаний у попередньому розділі. Він характерний також для Т-клітин під час їхнього розвитку в тимусі, але вивчений у них недостатньо.

13.2.2. Механізми периферичної толерантності

Делеція клонів на периферії. Після виселення з центральних лімфоїдних органів лімфоцити, передусім В-клітини, певний час (кілька днів) залишаються незрілими. Дозрівання лімфоцитів відбувається у периферичних лімфоїдних органах - В-клітини дозрівають у селезінці, а Т-клітини — у Т-зонах лімфатичних вузлів. Під час такого дозрівання можлива додаткова толяризація лімфоцитів. У разі надходження повторних антигенних стимуляцій від прилеглих тканин лімфоцити програмується на самознищення. Така клональна делеція на перифе-

рії може відбуватися і в інших анатомічних структурах. Наприклад, В-клітини, що мігрують у лімфоїдні фолікули, можуть затримуватися після розпізнавання своїми рецепторами аутоантигенів, які оточують клітини. Несвоєчасне потрапляння В-лімфоцита в лімфоїдний фолікул також призводить до його загибелі.

Важливим механізмом, що контролює толерантність до власних тканин, є індукована активацією загибель лімфоцитів (*AICD - activation induced cell death*) (див. розд. 10). Після активації на Т-лімфоцитах збільшується кількість рецепторів Fas і FasL. Це має велике біологічне значення. Активовані лімфоцити, що знаходяться поруч, можуть вбивати один одного. Таке явище називають "*братовбивчою війною*" лімфоцитів, унаслідок чого більшість активованих лімфоцитів гине впродовж кількох діб. Отже, випадково активовані клони аутореактивних Т-клітин можуть загинути ще до того, як зможуть спричинити певні ушкодження. Показано, що у мишей з дефектами генів Fas і FasL виникає лімфопроліферативний синдром, який характеризується певними аутоімунними ушкодженнями.

Ігнорування антигену. Якщо антиген міститься в організмі у невеликій кількості копій, то Т- і В-клітини можуть зовсім не реагувати на нього, навіть якщо їх рецептори специфічні саме до цього антигену. Такий стан ареакивності лімфоцитів називають *ігноруванням антигену*. Суть ігнорування антигену полягає в тому, що для активації лімфоцитів, як правило, необхідне зв'язування багатьох поверхневих рецепторів (40-100 для Т-клітин і 100-1000 для В-клітин). Крім того, розчинний моновалентний антиген у невеликій концентрації не здатний зумовлювати активацію В-клітин, оскільки він не може перекресно зв'язувати рецептори.

Більшість аутоантигенів експресується в клітині на рівні, недостатньому для розпізнавання Т-клітинами, і тому вони не можуть спричинювати аутоімунні реакції. Малоімовірно, щоб антигенні пептиди, які утворилися з білків, що синтезуються клітиною у невеликій кількості копій, могли бути наявні у достатній кількості з однаковими молекулами МНС на клітинній поверхні. Для того щоб активувати Т-клітину, треба, щоб клітина-мішень мала хоча б кілька десятків (не менше 40) однакових Т-епітопів з однаковими молекулами МНС. У разі меншої їх кількості взаємодія з рецепторами Т-клітин може відбутися, але сигналу, достатнього для активації, Т-клітина не отримує. Тому більшість аутоантигенів Т-клітини просто "ігнорують". Вірусні антигени, навпаки, синтезуються в інфікованій клітині у надмірній кількості копій і тому можуть знаходитися на поверхні клітини з високою щільністю, достатньою для активації Т-клітин.

Іншим прикладом ігнорування є недоступність антигену для взаємодії з лімфоцитами. Це насамперед стосується антигенів, які знаходяться в імунопривілейованих сайтах. Порушення спеціальних бар'єрів, що відокремлюють сайти від лімфоїдної системи, призводить

до розпізнавання цих антигенів лімфоцитами та розвитку аутоімунних реакцій. Таке порушення може відбуватися внаслідок місцевого запалення або травми.

Відсутність "професійної" допомоги. Роль Т-хелперів. У регуляції стану імунної толерантності важливу роль відіграють Т-хелпери. При толерантності не відбувається кооперативна взаємодія Т- і В-лімфоцитів, яка необхідна для імунної відповіді В-клітин на тимусзалежні антигени, оскільки В-клітини не можуть відповідати на антиген, до якого Т-хелпери толерантні. Саме тому для створення толерантності необхідна елімінація аутореактивних Т-хелперів, які потенційно можуть розпізнавати епітопи власних білкових антигенів у комплексі з МНС II.

Імунна толерантність до власних тканин, очевидно, залежить від відсутності Т-клітин, специфічних до власних антигенів. Аргументацією на користь такого припущення є такі встановлені факти: толерантність легше формується в популяції Т-клітин, ніж у популяції В-клітин. У Т-клітин її можна індукувати меншими дозами антигену за більш короткої експозиції, але зберігається вона впродовж тривалішого часу. До тимуснезалежних антигенів толерантність створити складніше, оскільки нетолерантні В-клітини залучаються в імунну відповідь без участі Т-клітин.

Білоквісні компоненти власних тканин є тимусзалежними антигенами. Вони можуть виявити свої антигенні властивості лише в асоціації з продуктами МНС класу II. Тому за відсутності специфічних Т-хелперів В-клітини, що розпізнали такі аутоантигени, не активуються. Отже, навіть специфічні до власних антигенів В-клітини, які презентують продукти МНС класу II на поверхні разом з епітопами аутоантигенів, перебувають у стані "імунного мовчання". В-Клітини, які розпізнали і поглинули внаслідок ендцитозу певні власні антигени, Т-хелперами не активуються, оскільки негативна селекція рецепторів Т-хелперів більш сувора. В-Клітини, які не отримують допомоги від Т-хелперів, перебувають у стані *анергії* і через кілька діб загинуть у результаті апоптозу. Толерантні тварини можуть мати В-клітини, що несуть рецептори, специфічні до толерогену. Показано, що *in vitro* лімфоїдні клітини мишей, толерантних до еритроцитів барана, утворюють з ними розетки, тоді як антитіла у сироватці таких тварин відсутні. За відсутності специфічних Т-хелперів будуть пригнічені також клітинні реакції, оскільки Тх1 активують наївні цитотоксичні лімфоцити через утворений АПК місток. Отже, толерантність зумовлюється не тільки елімінацією клонів лімфоїдних клітин, що специфічні до антигену, а й відсутністю стимулів, необхідних для активації.

Роль дендритних клітин. Дендритні клітини (ДК) є ініціаторами специфічних імунних реакцій, а тому вони відповідальні за дотримання стану толерантності до власних антигенів. У зв'язку з цим ДК мають особливі функції, характерні для цього типу клітин. По-перше,

активація ДК відбувається лише за умов локального запалення. Умовою активації ДК є розпізнавання їхніми рецепторами консервативних структурних мотивів, характерних для патогенних агентів. По-друге, в активованих дендритних клітинах протеасома заміщується імунопротеасомою. Важливою і ще не з'ясованою особливістю імунопротеасоми є ефективніший процесинг вірусних білків, ніж власних. Тому на активованих ДК зменшується, якщо не припиняється зовсім, презентація власних білків. По-третє, ДК здатні до перехресної презентації антигенів, тобто поглинуті антигени презентуються з МНС I і МНС II. По-четверте, для остаточної активації ДК необхідна їх взаємодія з Т-хелпером (хоча б наївним). По-п'яте, після активації ДК мігрують у вторинні лімфоїдні органи, де припиняють процеси поглинання і процесингу антигенів, тобто інтердигітальні дендритні клітини лімфовузлів представляють лише ті антигени, які вони поглинули в місці запалення.

Активовані ДК активують наївні Т-клітини (Т-хелпери і ЦТЛ), унаслідок чого запускаються специфічні гуморальні та клітинні імунні реакції. Особливо важлива роль ДК при першому контакті організму з антигеном, оскільки з усіх типів АПК лише вони, як вважають, можуть бути ініціаторами імунної відповіді.

Відсутність коstimуляції під час розпізнавання антигену.

При кооперативних взаємодіях клітин у системі Т-хелпер-АПК обидві клітини обмінюються коstimуляторними сигналами, які разом із сигналом про розпізнавання антигену необхідні для активації клітин (див. розд. 10). Нестача коstimуляторних молекул на активованих клітинах може бути наслідком збоїв під час активації або залученням до активації незрілих клітин. За відсутності коstimуляторних сигналів клітини можуть загинути внаслідок апоптозу або набутти стану анергії, яка через кілька днів закінчується апоптозом. У стані анергії клітини не здатні здійснювати ефекторні функції, але можуть виконувати важливі імунорегуляторні функції, зокрема у процесах підтримання толерантності. Наприклад, Т-клітини у стані анергії можуть конкурувати з наївними Т-клітинами за місця зв'язування з АПК, а можливо, навіть індукувати стан анергії у тих АПК, з якими вони взаємодіють. Це може призводити до поступового збільшення частки анергічних клітин у популяції специфічних до певного антигену Т-клітин і АПК. Хоча такий механізм є гіпотетичним, його можна вважати досить імовірним.

Блокування рецепторів імунокомпетентних клітин. Блокування рецепторів лімфоцитів можливе у разі тривалої персистенції антигену в тканинах за його високої концентрації та низької імуногенності. Вважають, що за таким механізмом підтримується природна толерантність до розчинних білкових антигенів крові, лімфи та позаклітинної рідини. Крім того, припускають, що за таким механізмом індукується штучна толерантність до розчинних білків (феномен

Дрессера).

Деякі дослідники вважають, що низька імунна реактивність до ракових тканин, поряд з іншими причинами, може бути також зумовлена толерантністю до пухлинспецифічних антигенів унаслідок блокування специфічних рецепторів лімфоцитів розчинними антигенами, які постійно надходять у внутрішнє середовище.

Ефект блокування рецепторів намагаються застосувати для розроблення методів лікування певних аутоімунних хвороб.

Роль інгібіторних рецепторів. Інгібіторні рецептори на поверхні імунокомпетентних клітин у нормі виконують функцію негативних зворотних зв'язків у системі регуляції імунної відповіді, тобто інгібують активацію клітин за великої кількості активованих специфічних клітин або антитіл (див. розд. 10, 11). В-Клітини сорбують цитофільні IgG з плазми крові за допомогою своїх FcγRII, і такі рецептори можуть бути інгібіторами активації В-клітин за умови перехресного зв'язування їх та IgM-рецепторів тієї самої специфічності відповідним антигеном.

Іншим добре вивченим інгібіторним рецептором є молекула CTLA-4, що експресується активованими Т-лімфоцитами. Завдяки більшій, ніж CD28, афінності до коstimуляторного ліганду антигенпрезентувальних клітин B7.1(2) за недостатньої експресії останнього молекули CTLA-4 першими залучаються до взаємодії, що призводить до гальмування активації лімфоцитів.

Можливо, за деяких обставин інгібіторні рецептори можуть брати участь у підтриманні стану толерантності до певних антигенів. Також можлива участь інгібіторних рецепторів у процесах десенсибілізації організму.

Клітини-супресори. Чимало феноменів підтримання імунної толерантності пояснюють існуванням спеціалізованої популяції клітин-супресорів. Про існування таких клітин свідчать певні спостереження. За спонтанної втрати толерантності імунна відповідь у деяких випадках здійснюється за вторинним типом. Поява імунітету після зникнення толерантності свідчить про те, що остання була створена в такому випадку без елімінації клонів. Крім того, у лімфоїдних органах толерантних тварин є морфологічні зміни, які подібні до морфологічних змін в імунних тварин. В обох випадках спостерігається гіперплазія лімфоїдних елементів.

У мишей під час толерантності до еритроцитів барана кількість клітин, що розпізнають антиген, не лише не зменшується, а й може збільшуватися. Виявлення клітин-супресорів дало б змогу розглянути ще один механізм, за допомогою якого клітини перестають відповідати на цей антиген без елімінації клону.

Дослідженнями на мишах показано, що стан толерантності зникає після їх опромінення. Тварини, що втратили толерантність, набувають високої реактивності до повторного введення специфічного ан-

тигену. На основі цих даних зроблено висновок, що толерантність зумовлюється супресорним впливом специфічної популяції лімфоцитів, чутливих до опромінення. Доказом існування толерогенної популяції лімфоцитів є такі дані. У разі одночасного введення опроміненим тваринам суміші лімфоцитів від сингенних нормально імунізованих і толерантних тварин імунна відповідь іноді стає пригніченою. Це пояснюється тим, що популяція лімфоцитів-супресорів толерантних тварин пригнічує імунну відповідь антигенреактивних клітин. Однак спроби виділити Т-лімфоцити-супресори в чистому вигляді та схарактеризувати їхній фенотип і понині залишаються безуспішними. Спочатку функцію супресорів відводили певній популяції CD8 Т-клітин. Однак ці погляди були переглянуті. Ймовірно, що Т-лімфоцити-супресори - це Т-клітини фенотипу як CD8, так і CD4, в яких у стані активації відсутня експресія певних коstimуляторних молекул. Завдяки цьому вони можуть індукувати стан анергії в АПК (дендритних клітинах, макрофагах, В-лімфоцитах), і такі АПК самі можуть виконувати функцію супресії імунної відповіді.

У зв'язку з великою кількістю противників гіпотези про існування Т-супресорів у сучасній літературі Т-клітини із супресорними властивостями часто почали називати Т-регуляторами, або вето-клітинами.

З уявленнями про Т-супресори були пов'язані певні сподівання щодо створення специфічних вакцин проти аутоімунних хвороб. Вважалося, що після імунізації такими вакцинами виникатиме стан стійкої толерантності, зумовлений активністю Т-супресорів.

Багато проявів імуносупресії можна пояснити існуванням двох субпопуляцій Т-хелперів - Тх1 і Тх2, що перебувають між собою в антагоністичних стосунках. Під час активації гуморальної ланки імунітету під дією Тх2 може індукуватися толерантність клітинної ланки, і навпаки, за активації клітинної ланки під дією Тх1 може спостерігатися відсутність антитілопродукування. Щонайменше, антагонізм Тх1 і Тх2 добре пояснює явища розщепленої толерантності, яка часто спостерігається в експерименті. Чи пов'язаний подібний механізм із підтриманням стану природної толерантності, поки що сказати важко.

Явище антагонізму Тх1 і Тх2 намагаються використовувати для лікування аутоімунних захворювань. З'ясувалося, що деякі аутоімунні захворювання пов'язані з дисбалансом Тх1 і Тх2. Наприклад, спонтанний інсулінозалежний діабет у мишей NOD (експериментальна модель діабету), як правило, зумовлюється аутоімунною атакою ЦТЛ, які розпізнають епітопи білка теплового шоку Hsp60. Якщо мишей імунізувати пептидом p277 з цього білка, то аутоімунній патології вдається запобігти. Виявилось, що імунізація пептидом стимулює активацію Тх2, які пригнічують активність аутоімунних Тх1 і ЦТЛ.

Антиідіотипічна супресія. Тривалий час центральною догмою уявлень про природу імунорегуляції була теорія ідіотипічних сіток. Вважали, що ідіотипи антитіл (антигензв'язувальні центри) самі мо-

жуть виступати як антигенні детермінанти і зумовлювати синтез антиїдіотипічних антитіл, які блокують попередні антитіла.

Змінюючись один за одним, різні антиїдіотипічні антитіла призводять до хвилеподібного згасання імунної відповіді. Можливо, певні стани хронічної імуносупресії можна пояснити впливом антиїдіотипічних антитіл.

Індукування антиїдіотипічних антитіл також намагаються використати з терапевтичною метою для лікування аутоімунних хвороб. Наприклад, анти-ДНК-антитіла у мишей лінії *NZB* мають спільний ідіотип, який позначають 16/6Id. Пептиди, які мають послідовність, аналогічну CDR1-ділянці анти-ДНК-антитіл, здатні індукувати припинення розвитку системного вовчака у *NZB*-мишей. Імовірно, що такі пептиди індукують появу антиїдіотипічних антитіл, що пригнічують аутоімунну відповідь.

Сучасні уявлення про механізми природної толерантності наведено в табл. 44.

ВИСНОВКИ

Усі клітини специфічної складової імунної системи проходять негативний відбір під час розвитку в первинних лімфоїдних органах. Завдяки негативному відбору популяція лімфоцитів позбавляється клітин, які специфічні до найпоширеніших в організмі аутоантигенів. На думку більшості дослідників, клональна делеція аутоспецифічних лімфоцитів є головним механізмом формування природної толерантності.

На периферії створено умови для запобігання активації потенційно аутореактивних клітин, що не зазнали негативного відбору. Це насамперед залежність активації Т-хелперів від дендритних клітин і залежність активації В-клітин від Т-хелперів. Фактично розпізнавання кожного антигену має бути потрійним: дендритними клітинами, Т-хелперами та ефекторними лімфоцитами. Крім того, має бути висока локальна щільність антигену - за недостатньої щільності Т- і В-клітини його ігнорують.

Таблиця 44. Механізми природної толерантності

Толерантність	Механізм	В-Клітини	Т-Клітини
Центральна	Елімінація	Елімінація аутореактивних клітин у кістковому мозку. Формується до антигенів позаклітинного матриксу, розчинних антигенів і поверхневих клітинних антигенів	Елімінація аутореактивних клітин у тимусі. Формується до антигенів з високим рівнем експресії в тимусі

Периферич-на	Елімінація наївних клітин	У периферичних лімфоїдних органах. Переважно формується до поверхневих клітинних антигенів	У периферичних лімфоїдних органах. Формується до антигенів з високим рівнем експресії на периферії
	Елімінація активованих клітин	Зменшення експресії bc12	Збільшення рівня експресії Fas і FasL на активованих клітинах
	Ігнорування антигену	Розчинні антигени	Антигени з низьким рівнем експресії
	Недоступність антигену	Антигени імунопривілейованих сайтів	Антигени імунопривілейованих сайтів
	Відсутність допомоги	Відсутність Т-хелперів необхідної специфічності	Відсутність активованих дендритних клітин
	Стимуляція гальмівних рецепторів	Інактивація клітин унаслідок сигналів від рецептора FcγRII	Інактивація клітин унаслідок сигналів від рецептора CTLA-4
	Недостатня коstimуляція	Анергія за відсутності сигналу через рецептор CB40 та деяких інших	Анергія за відсутності сигналу через рецептор CB28 та деяких інших
	Супресія	?	?
	Антиідіотипічна регуляція	?	?

Можливо також, що в реалізації периферичної толерантності беруть участь клітини з супресорними властивостями. Теоретично супресію імунної відповіді можуть забезпечувати як Т-клітини, так і АПК тоді, коли вони перебувають у стані готовності до взаємодії з наївними клітинами, але не здатні забезпечити їх повноцінними коstimуляторними сигналами. Не виключена також роль антиідіотипічних взаємодій або інших, ще не встановлених механізмів у підтриманні толерантності до власних антигенів.

Контрольні запитання

1. Які експериментальні спостереження стали основою для відкриття толерантності?
2. У чому полягає відмінність між термінами "толерантність", "аре-активність" та "імунодефіцитний стан"?
3. Як пояснює механізми формування толерантності теорія Ф. Бернета?
4. Яка роль тимуса у формуванні природної толерантності?
5. Чому складно сформувати штучну толерантність до корпускулярних вірусних і бактеріальних антигенів?
6. Що таке центральна і периферична толерантність?
7. В яких експериментальних системах штучна толерантність найбільш подібна до природної?
8. Які механізми толяризації аутореактивних клітин на периферії?