

# Иммунологическая толерантность

Давлетгареев В.О. 302 группа  
Белоус М.С. 302 группа

---

**Иммунологическая толерантность** -это состояние ареактивности по отношению к субстанциям, которые в обычных условиях вызывают развитие иммунологической реакции

---



ЭРЛИХ (Ehrlich), Пауль

14 марта 1854 г. – 20 августа 1915 г.

---

# 1945 г. опыт Дж. Оуена (J. Owen)



Срощенные  
плаценты

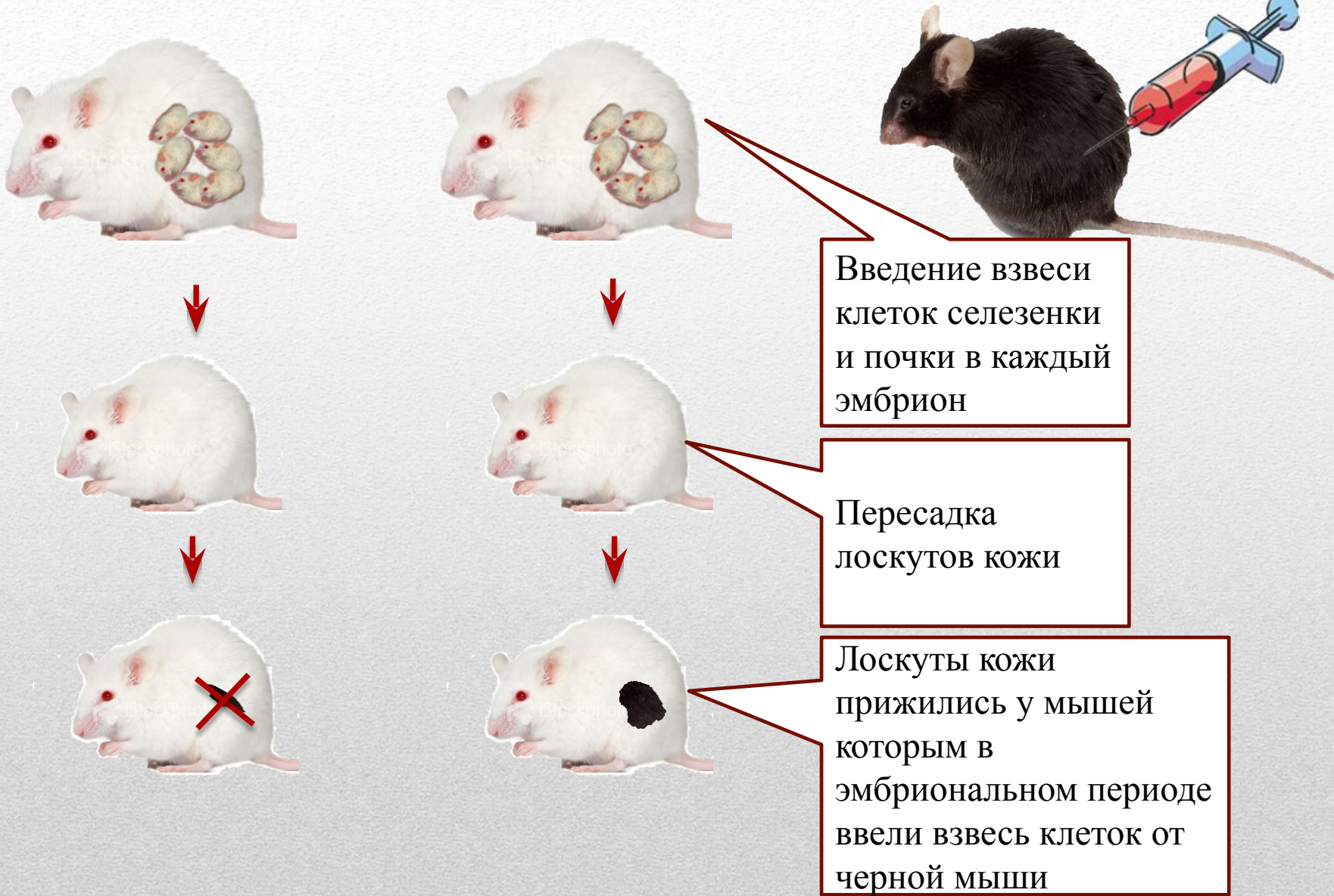


Дизиготные телята



Организм одного теленка не разрушает эритроциты другого теленка

# 1953 г. Опыты Медовара (P. Medawar)



# УСЛОВИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ

- Классический путь воспроизведения толерантного состояния - это введение антигена в новорожденный организм, чья иммунная система еще не приобрела полноценного развития. Однако при определенных условиях специфическую толерантность можно воспроизвести и у зрелого организма
-

- Созревание иммунной системы - временной интервал, при котором существует возможность индуцировать иммунологическую толерантность введением аллогенных клеток
  - \* Толерантность удастся индуцировать также у взрослых животных при предварительном разрушении лимфоидной ткани облучением или цитотоксическими агентами (иммуносупрессия)
-

# T-лимфоциты

- Обеспечивает двойное распознавание - распознает чужой антиген или измененный свой в комплексе с молекулами гистосовместимости (МНС - major histocompatibility complex)

В процессе созревания в тимусе приобретают свойства:

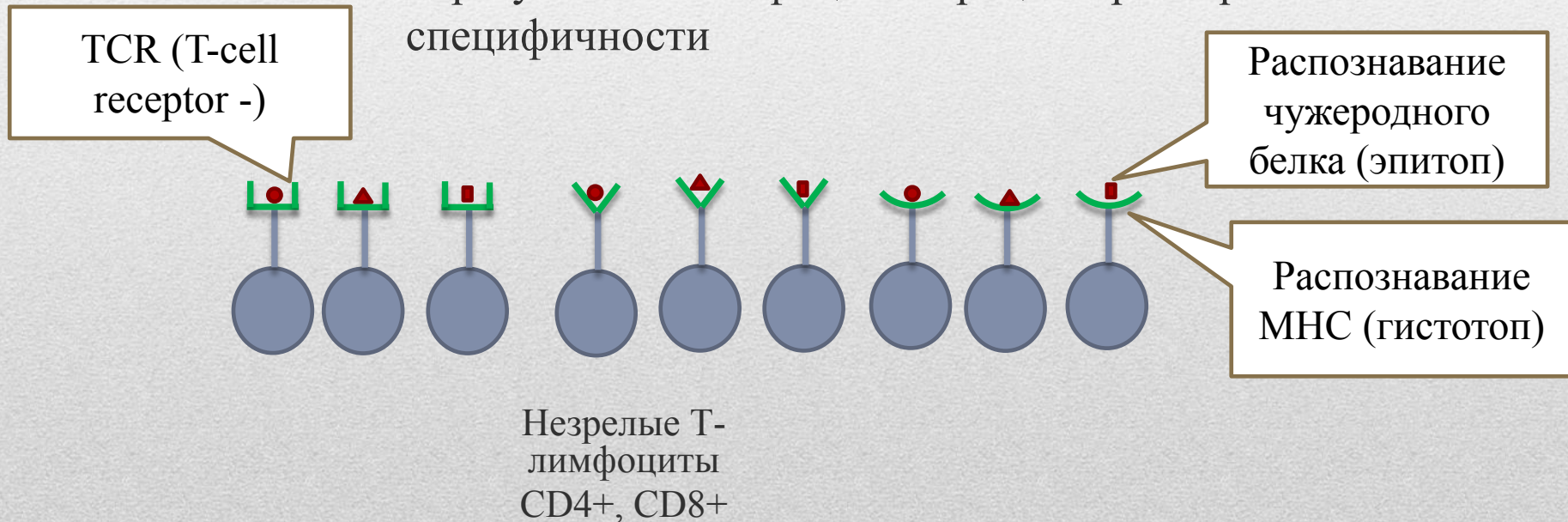
- Распознавать свое (рестрикция иммунного ответа)
  - Не проявлять агрессию против своего (толерантность)
-



# T-лимфоциты

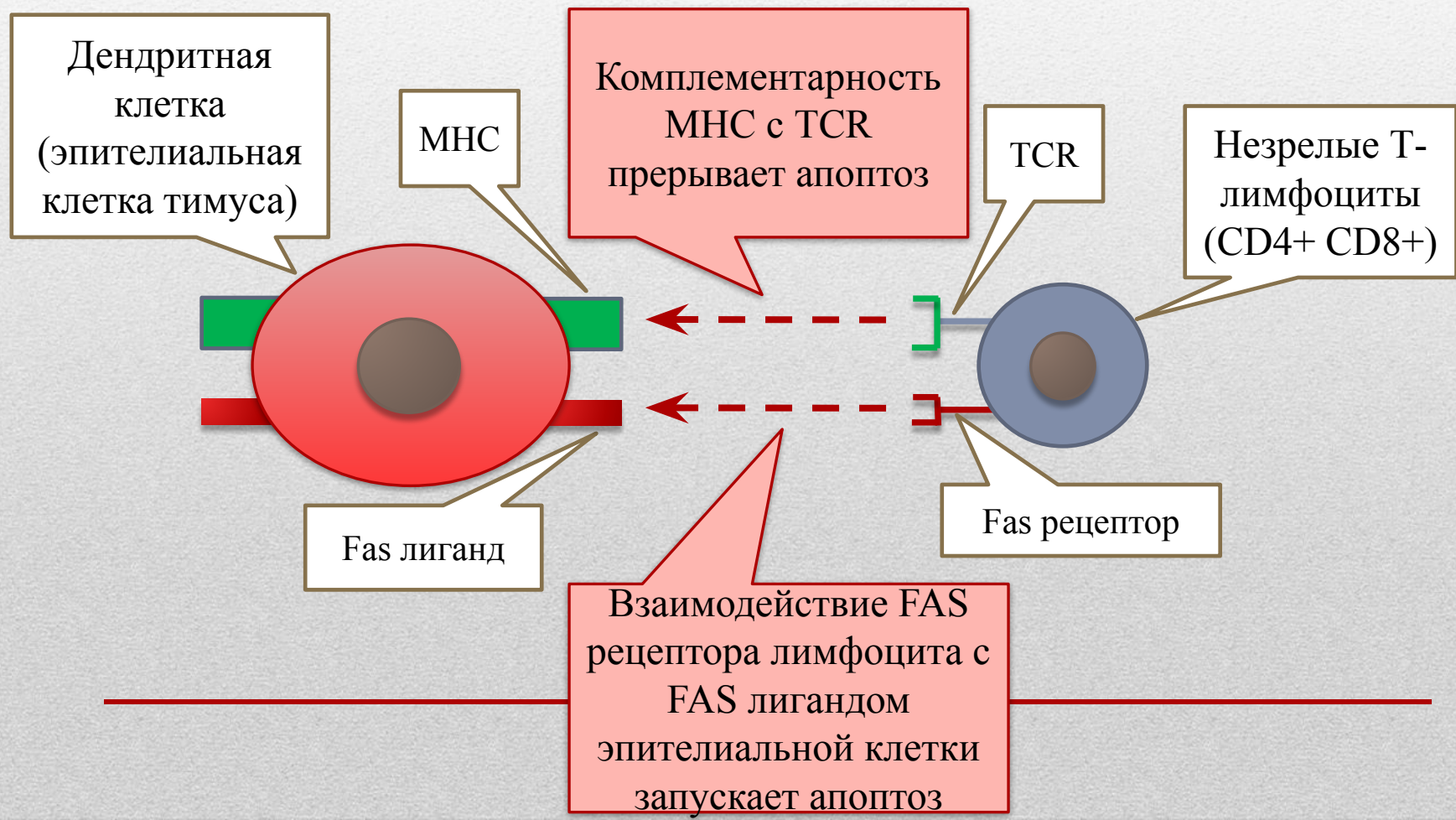
В результате спонтанной мутации и реаранжировки генов

образуются T-лимфоциты с рецепторами различной специфичности

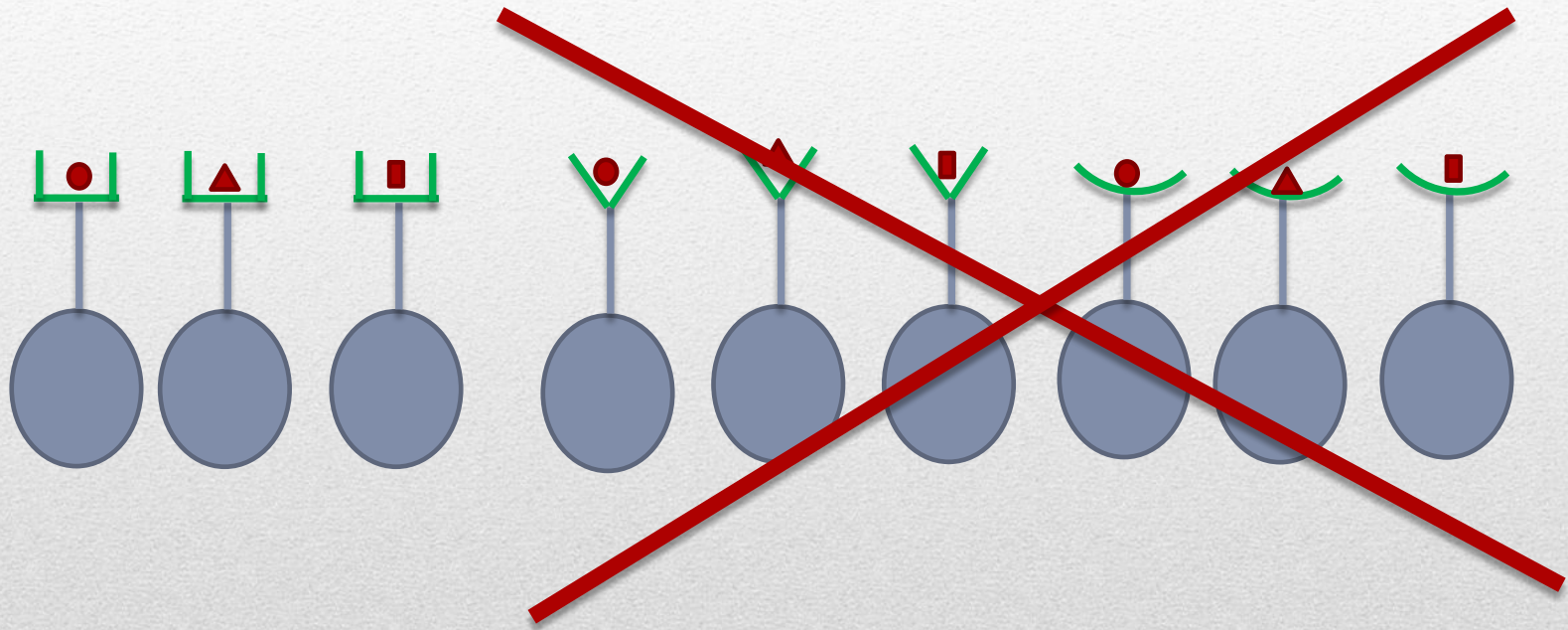


# Рестрикция иммунного ответа

Положительная селекция лимфоцитов во внутренней зоне коркового слоя тимуса с участием эпителиальных клеток, экспрессирующих молекулы МНС

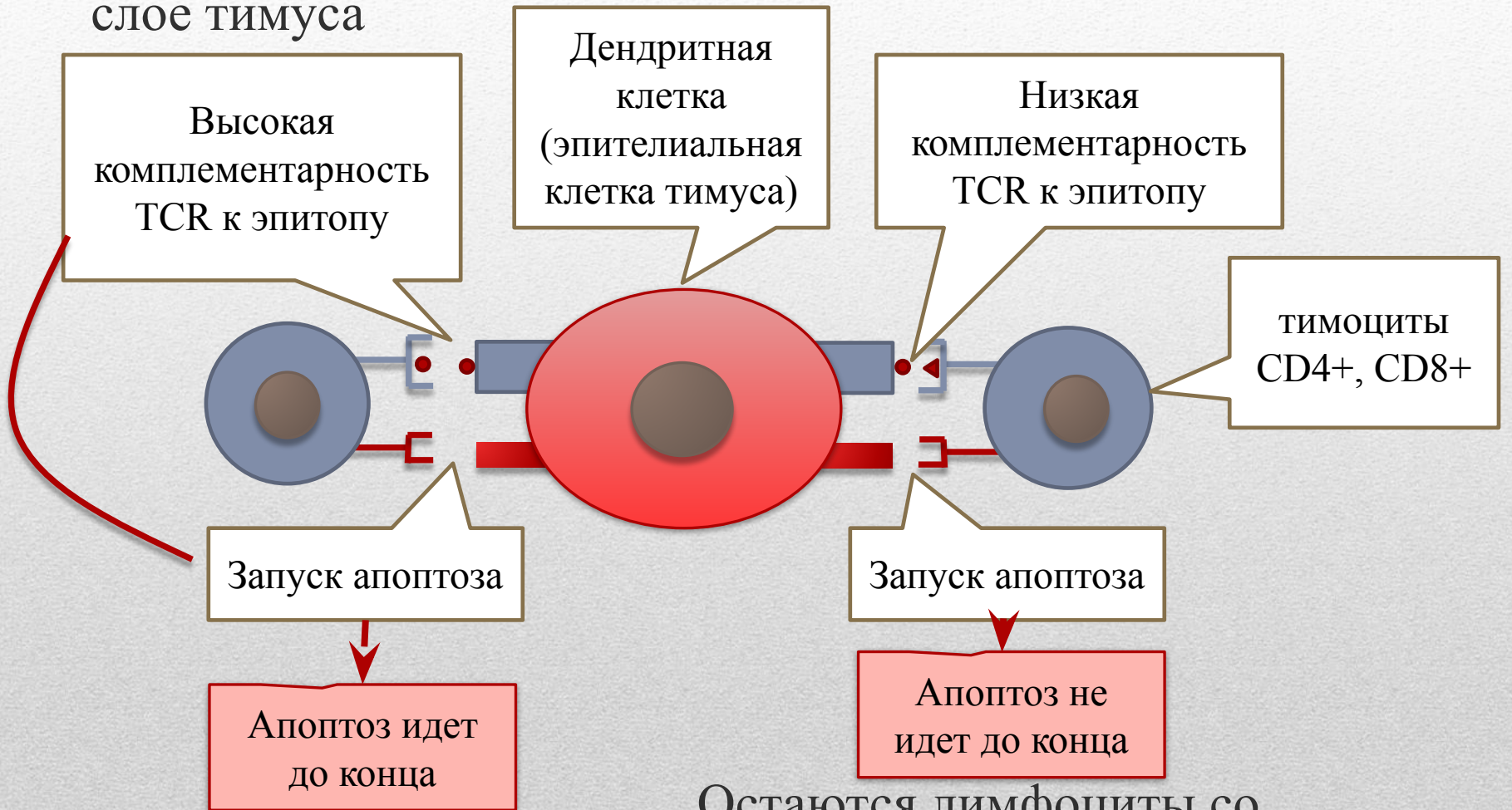


# Результат положительной селекции



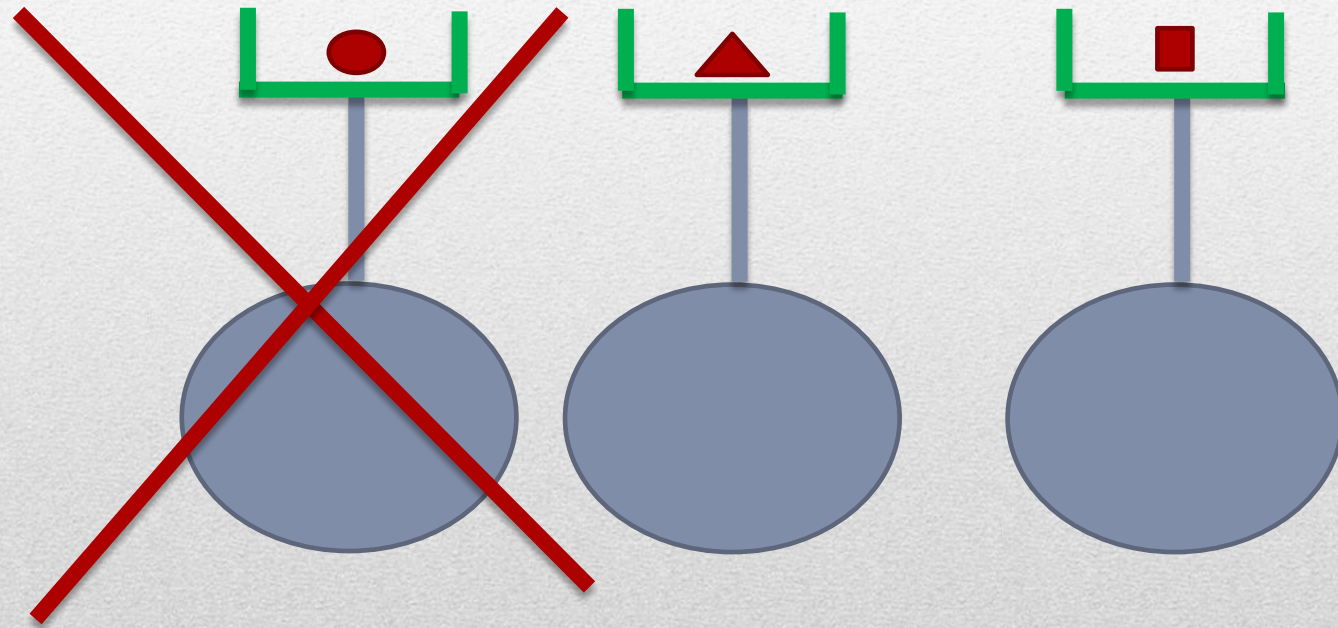
# Распознавание «чужого»

Отрицательная селекция клонов в кортикомедулярном слое тимуса

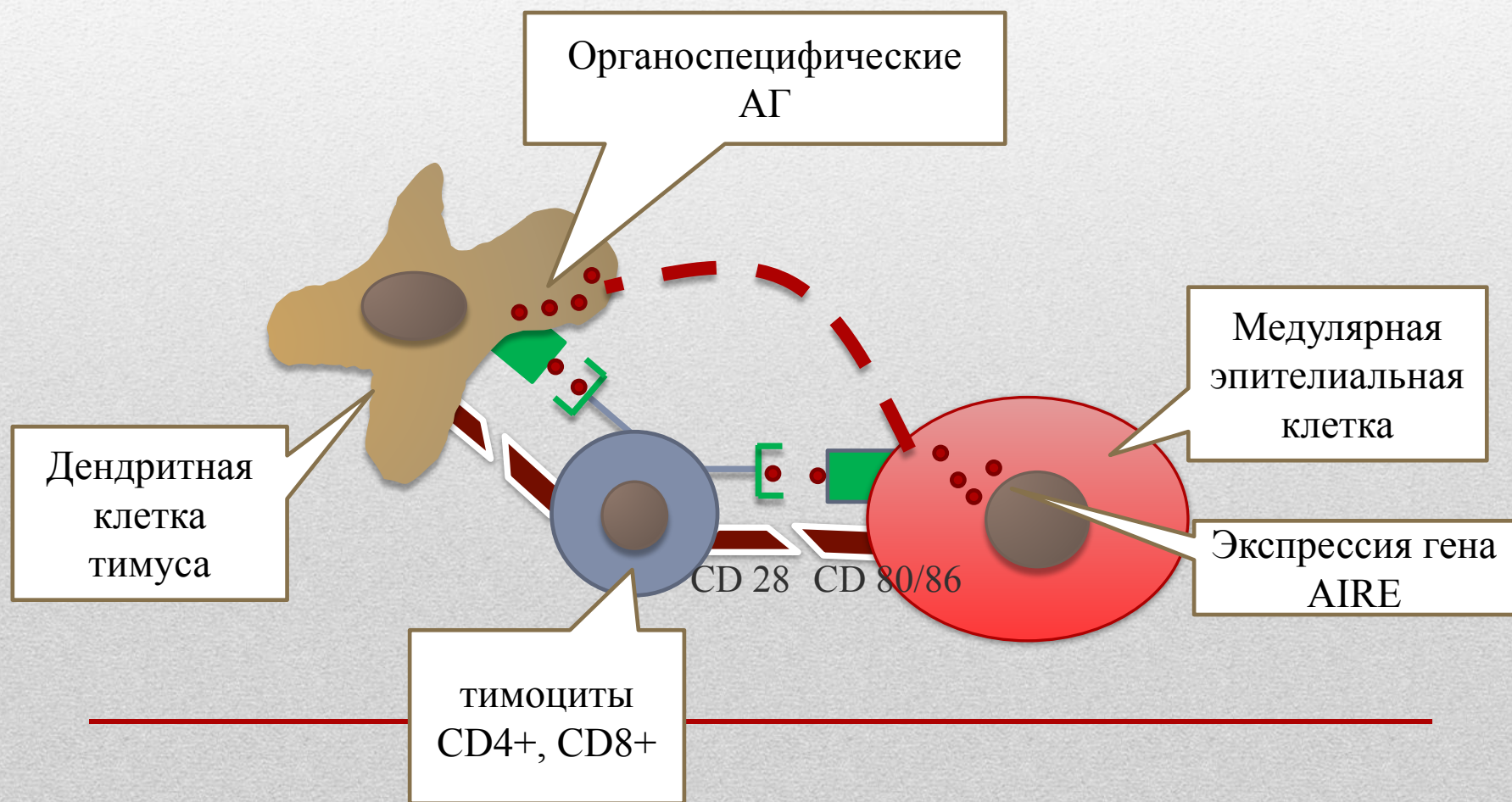


Остаются лимфоциты со способностью распознавания собственного МНС но с чужими АГ

# Результат отрицательной селекции



# Лимфоциты получают информацию о органоспецифических антигенах нелимфоидных органов при экспрессии гена AIRE



# По мере созревания некоторые лимфоциты могут ускользнуть от элиминации в тимусе

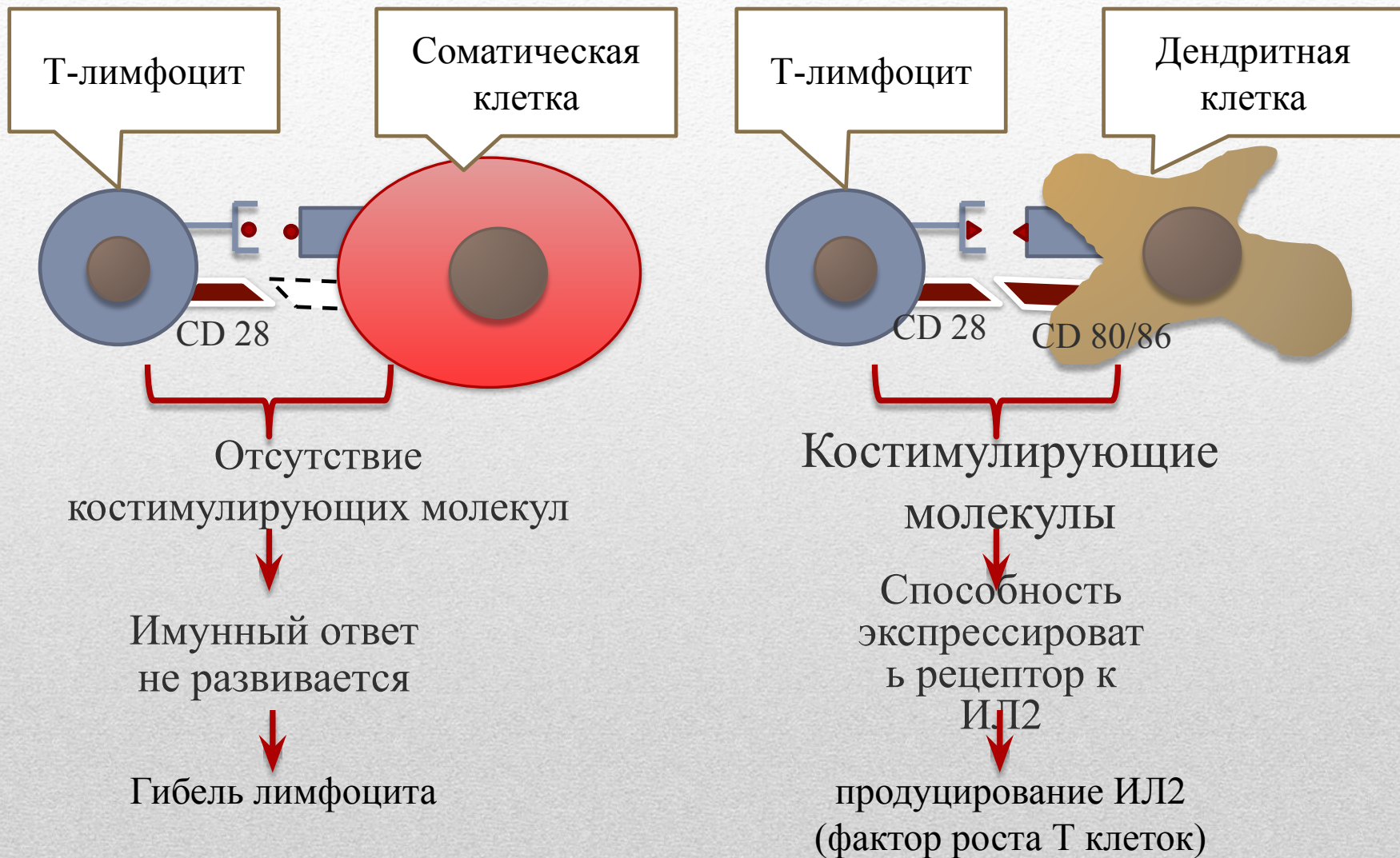
Периферические механизмы формирования аутоотолерантности и предотвращения аутоагрессии:

- Редактирование рецепторов (распознавание аутоантигена в периферическом отделе иммунной системы служит сигналом для реоранжировки гена  $\alpha$ -цепи TCR)
  - Отсутствие костимулирующих сигналов (антиген представляется Т-лимфоциту клеткой лишенной костимулирующих молекул CD80 и CD86)
  - Клетки супрессоры
-





# Роль костимулирующих молекул в запуске иммунного ответа



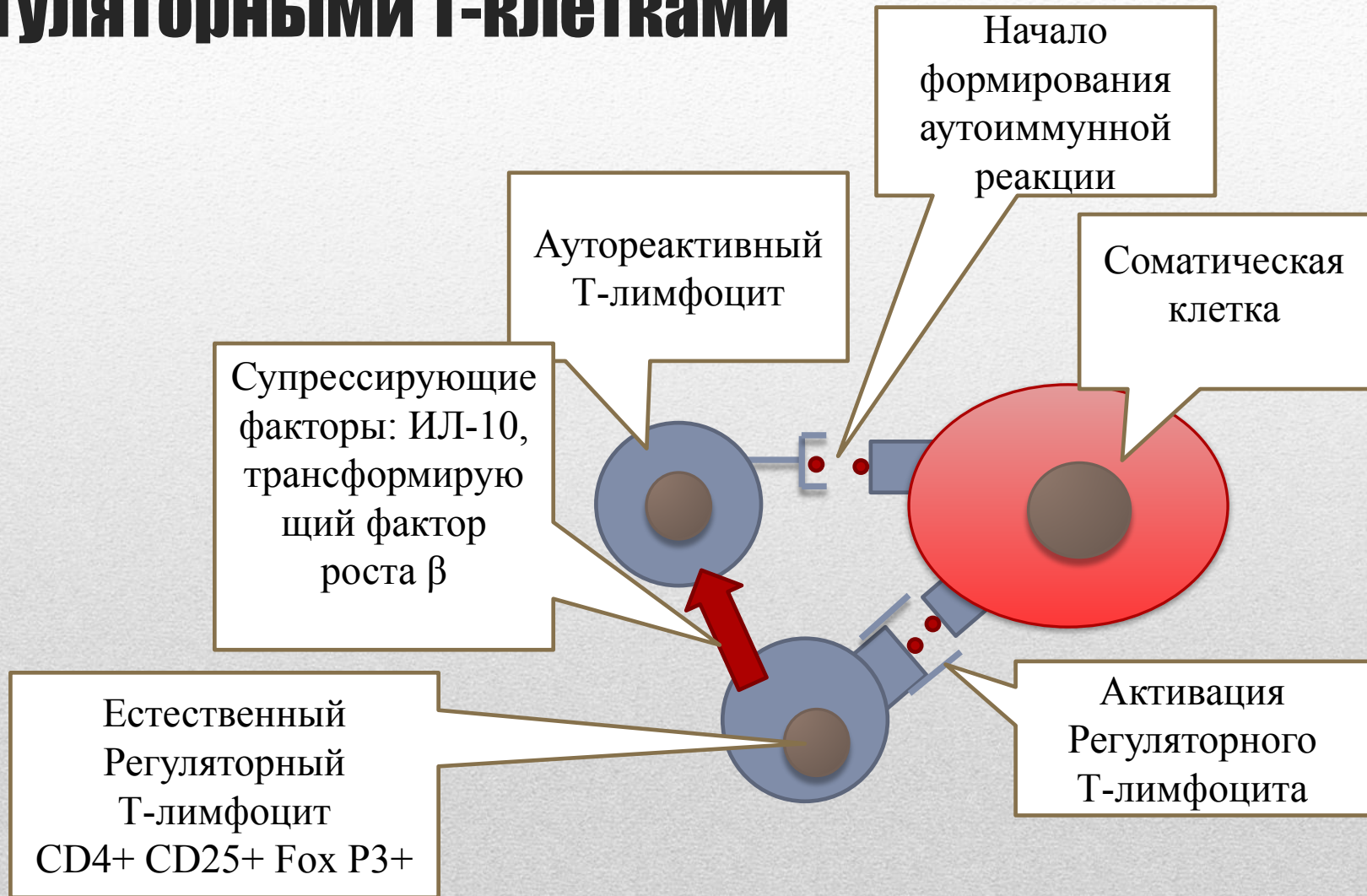
# Естественные регуляторные Т-клетки (естественные супрессоры)

- Фенотип CD4+CD25+ Fox P3+
  - Развиваются в процессе нормального созревания лимфоцитов в тимусе независимо от АГ
  - Проходит стадии положительной селекции МНС II
  - Благодаря мембранному фактору Fox P3 устойчив к апоптозу
  - Порог сродства к аутоантигенам выше, чем у других Т-клеток
  - Отрицательная селекция почти отсутствует
  - Составляют 5-7% от всех CD4+ лимфоцитов
  - Основная функция – предотвращение аутоагрессии
  - Основной механизм супрессии: контактный и дистантный (продукция ИЛ10 и ТФРβ)
  - Основной механизм активации: аутоантиген и ПАМП
-

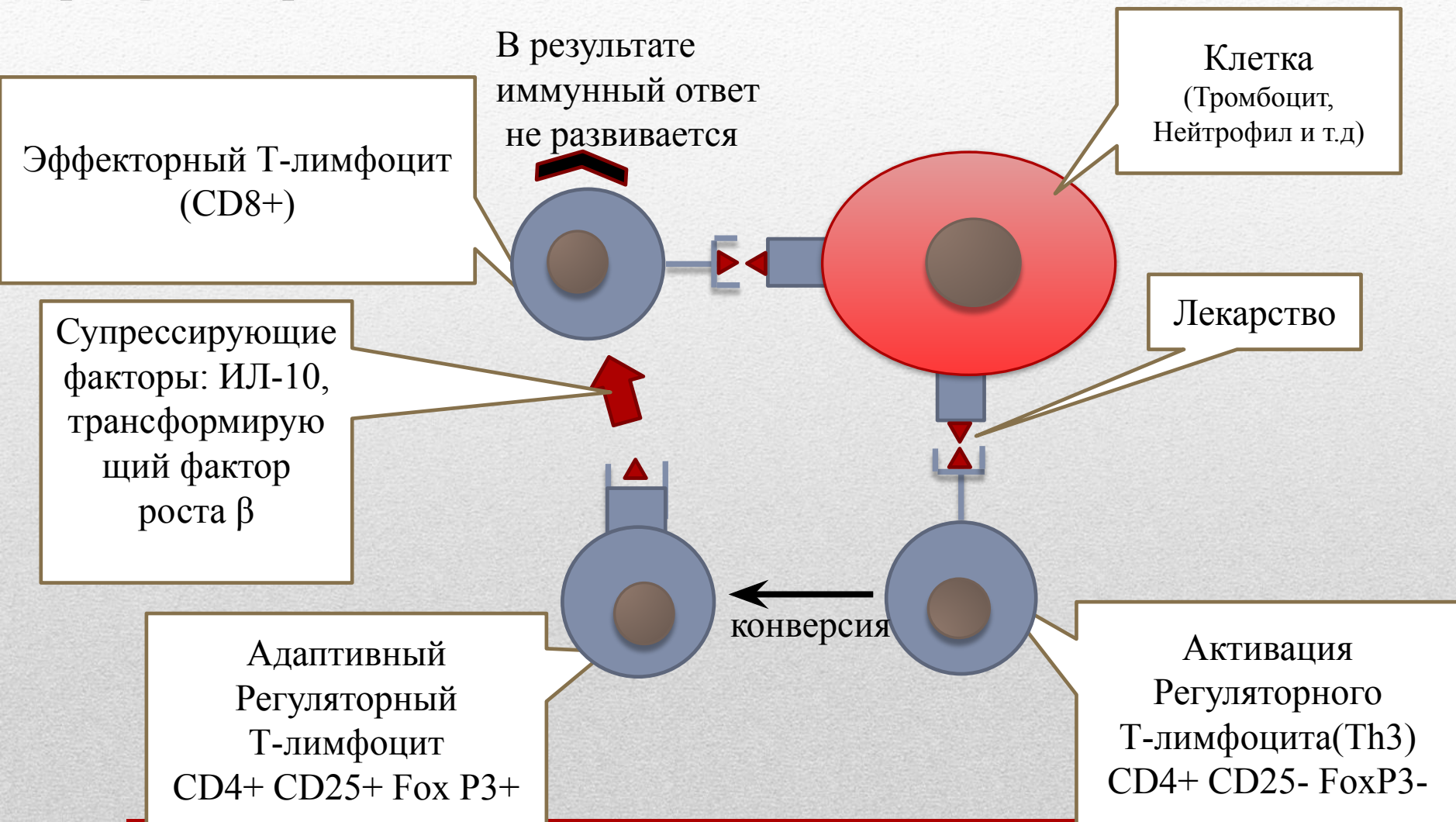
# Адаптивные регуляторные Т-клетки

- Фенотип: CD4+CD25+ Fox P3+
  - Образуются *in situ* в ходе формирования иммунного ответа путём конверсии из CD4+ CD25- Fox P3-
  - Основная функция: ограничение иммунного ответа
  - Основной механизм супрессии: контактный и дистантный (продукция ИЛ10 и ТФРβ)
  - Основной механизм активации: АГ, толерантные дендритные клетки, обладающие костимуляцией, ТФРβ
-

# Неотвечаемость вызванная естественными регуляторными Т-клетками



# Неотвечаемость вызванная адаптивными регуляторными Т-клетками



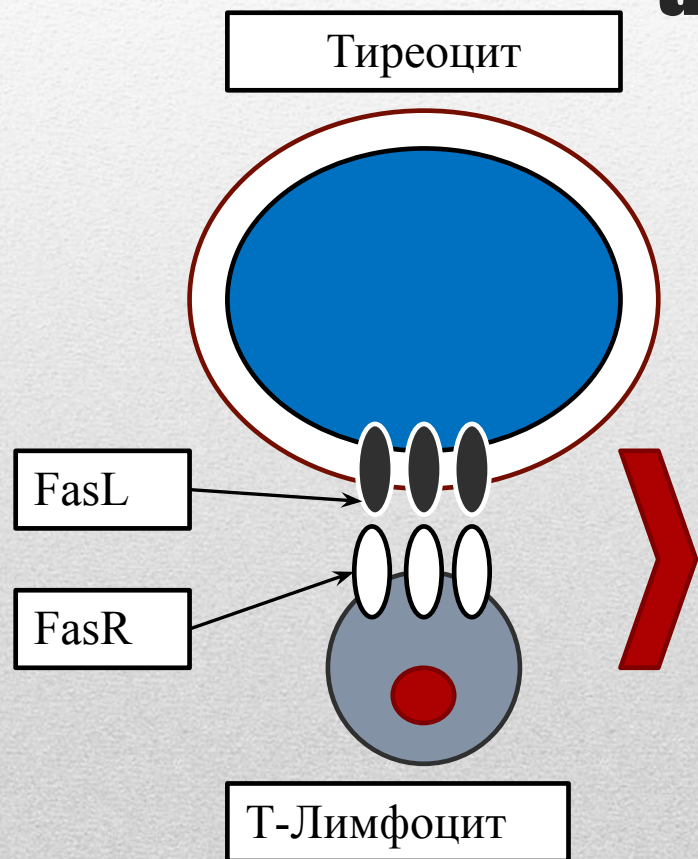
# Иммунологически привилегированные органы

- внутренние камеры глаза, головной мозг, семенники, яичники, волосяные фолликулы, а также беременная матка (объясняют необходимость предотвращения воспалительной реакции)
-

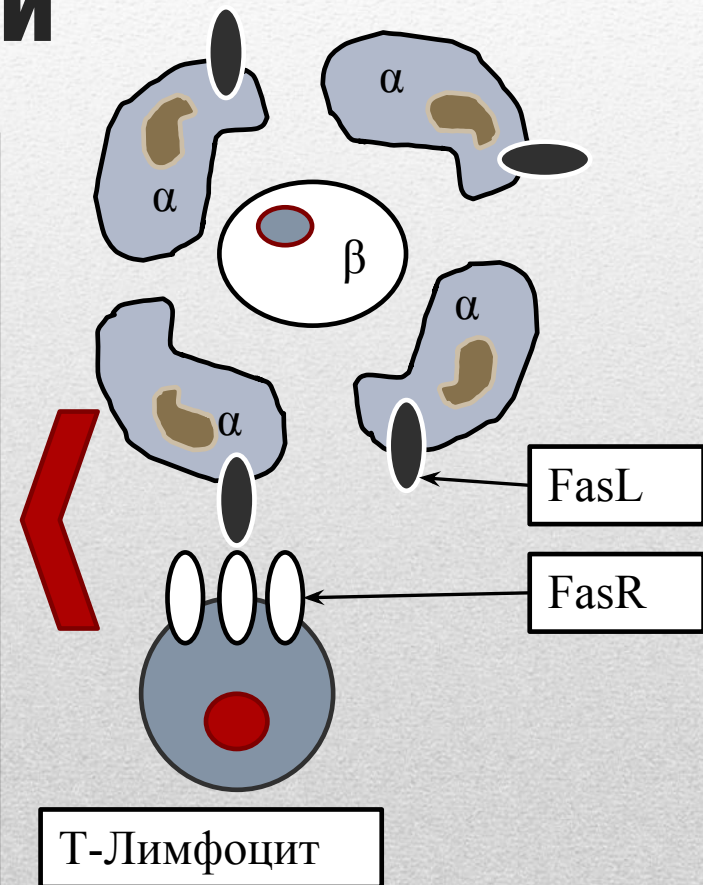
# Составляющие иммунологических привилегий и их механизмы

Эффекты	Место действия	Природа	Механизмы
Изоляция	Местное	Пассивная	Тканевой барьер, отсутствие лимфооттока
Иммуносупрессия	Местное	Активная	Дефицит антигенпрезентирующих клеток, растворимые и клеточные супрессорные факторы
Иммунорегуляция	Системное	Активная	Системная толерантность, регуляторные Т-клетки

# Защита клеток щитовидной железы и $\beta$ -клеток поджелудочной железы от аутоагрессии

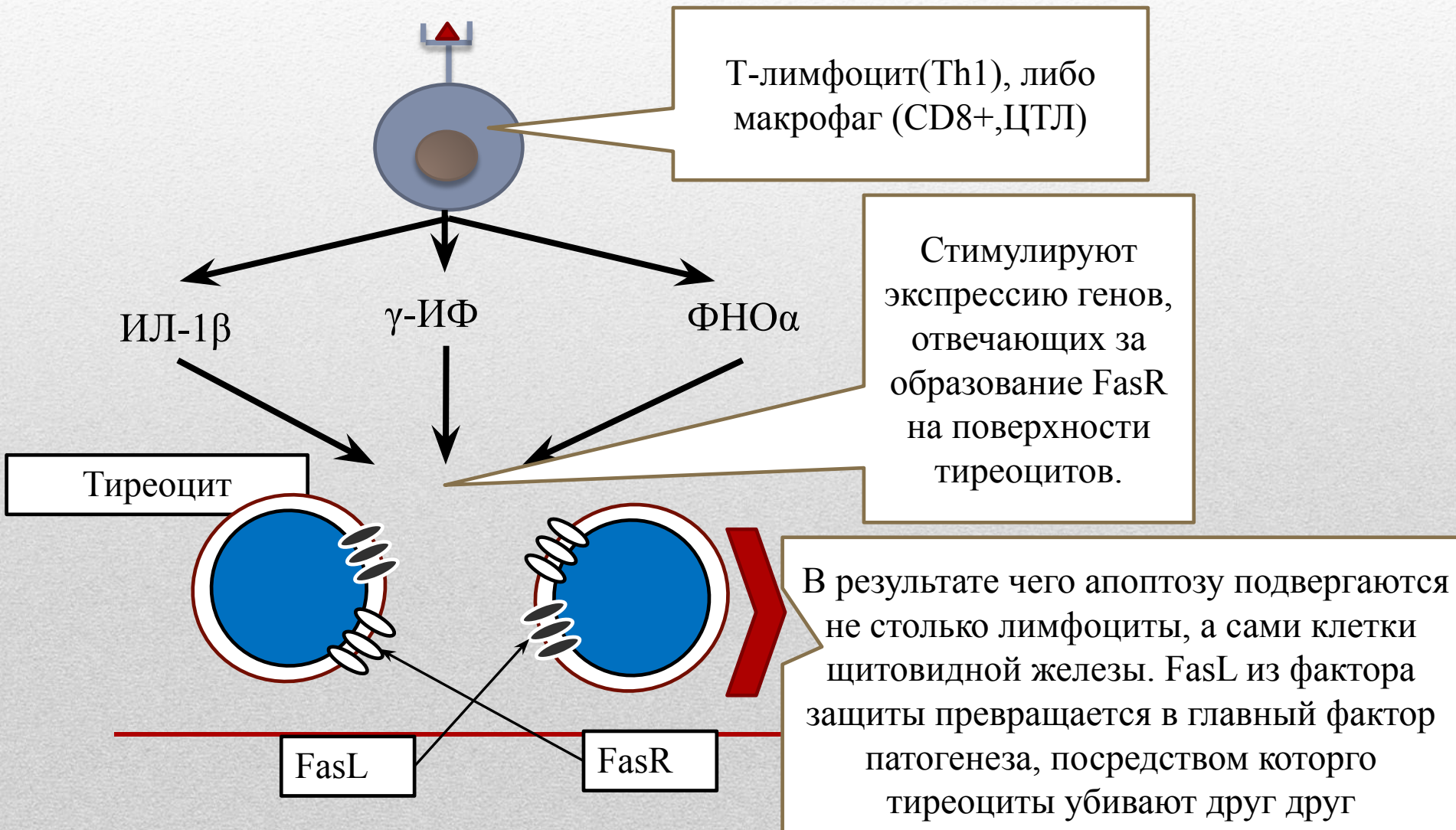


Взаимодействуя с помощью FasL с FasR, на активированных аутореактивных цитотоксических Т-лимфоцитах, тироциты и  $\beta$  клетки поджелудочной железы, инициируют у них **Fas-зависимый апоптоз**





# Механизм развития аутоиммунного тиреоидита (Хашимото)



# Аутоиммунные заболевания

Аутоиммунные заболевания поражают 5-7 % населения Земли. Их можно разделить на 2 группы: органоспецифические и системные заболевания. При органоспецифических болезнях аутоантитела и аутореактивные лимфоциты направлены против одного органа и только в нем индуцируют иммунно-патологические реакции. К этой группе относятся:

- Аутоиммунный тиреоидит (Хашимото)
- Болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб)
- Атрофический гастрит
- Болезнь Аддисона

При системных аутоиммунных заболеваниях вырабатываемые аутоантитела и аутореактивные Т-лимфоциты реагируют с широким спектром антигенов, представленных на разных клетках и тканях.

К этой группе относятся:

- Анкилозирующий спондилит
- Рассеянный множественный склероз
- Ревматоидный артрит
- Системная красная волчанка

**Спасибо за внимание**

---

# Схема развития FAS зависимого апоптоза

