

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 616.017.1

doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.31.40

14.03.09. Клиническая иммунология, аллергология
(медицинские науки)

РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ В ПОДДЕРЖАНИИ ГОМЕОСТАЗА

*Елена Викторовна Тибирькова, Элеонора Борисовна Белан,
Анастасия Александровна Желтова, Татьяна Леонтьевна Садчикова
Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Важную роль в поддержании антигенного гомеостаза организма играет иммунологическая толерантность, под которой понимают состояние ареактивности в отношении того или иного антигена, возникающее в результате предшествующего контакта с этим антигеном. Наиболее важна для человека толерантность к собственным антигенам (ауто толерантность), так как неответственность системы иммунитета на собственные антигены предохраняет организм от аутоагрессии. Механизмы иммунной системы, позволяющие блокировать агрессию против собственных клеток и тканей, условно поделены на центральные и периферические. Центральная толерантность индуцируется в центральных органах иммуногенеза (тимусе и костном мозге) и ограничивает аутореактивность Т- и В-лимфоцитов. В дополнение к центральной существует несколько уровней периферической толерантности (подавление потенциально аутореактивных Т- и В-клеток в периферических тканях). На каждом уровне действуют свои молекулярные и клеточные механизмы.

Особый вид толерантности наблюдается у матери к антигенам плода в период его вынашивания.

Ареактивность к чужеродным антигенам (искусственную иммунологическую толерантность) можно индуцировать различными способами. Искусственная толерантность бывает двух видов: высокодозная и низкодозная. Индукция такой толерантности имеет большое практическое значение, она используется для решения многих важных проблем медицины, таких как пересадка органов и тканей, подавление аутоиммунных реакций, лечение аллергических заболеваний.

Ключевые слова: гомеостаз, иммунологическая толерантность, клональная делеция, клональная анергия, Т-регуляторные клетки, аллерген-специфическая иммунотерапия

Для цитирования: Тибирькова Е. В., Белан Э. Б., Желтова А. А., Садчикова Т. Л. Роль иммунологической толерантности в поддержании гомеостаза // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 4. С. 31–40. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.31.40.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

THE ROLE OF IMMUNOLOGICAL TOLERANCE IN MAINTAINING HOMEOSTASIS

Elena V. Tibirkova, Eleonora B. Belan, Anastasiya A. Zheltova, Tat'yana L. Sadchikova
Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Immunological tolerance plays an important role in maintaining the antigenic homeostasis of the body. Immunological tolerance is a state of areactivity with an antigen that occurs as a result of the previous contact with this antigen. The most important thing for a person is tolerance to own antigens (autotolerance) since the non-response of the immune system to own antigens protects the body from autoaggression. The mechanisms of the immune system that allow blocking aggression against own cells and tissues are divided into central and peripheral. Central tolerance is induced in the central organs of immunogenesis (thymus and

* © Тибирькова Е. В., Белан Э. Б., Желтова А. А., Садчикова Т. Л., 2022

bone marrow) and limits the autoreactivity of T- and B-lymphocytes. In addition to the central one, there are several levels of peripheral tolerance (suppression of potentially autoreactive T- and B-cells in peripheral tissues). Each level has its own molecular and cellular mechanisms.

A special type of tolerance is observed at mother to fetal antigens during its gestation.

Areactivity to foreign antigens (artificial immunological tolerance) can be induced in various ways. There are two types of artificial tolerance: high-dose and low-dose. The induction of such tolerance has great practical importance. It is used to solve many important medical problems, such as organ and tissue transplantation, suppression of autoimmune reactions, and treatment of allergic diseases.

Keywords: homeostasis, immunological tolerance, clonal deletion, clonal anergia, T-regulatory cells, allergen-specific immunotherapy

For citation: Tibirkova E. V., Belan E. B., Zheltova A. A., Sadchikova T. L. The role of immunological tolerance in maintaining homeostasis. Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (4): 31–40. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.31.40. (In Russ.).

Введение. Реакция организма на присутствие генетически чужеродного материала реализуется в двух основных направлениях, обусловленных не только происхождением, но и патогенностью антигена. Если инфекция, опухолевая ткань однозначно требуют активной реакции иммунной системы, направленной на их элиминацию, то контакт с непатогенным материалом (пищевые антигены, пыльца растений и т.д.), а также с собственными структурами не только не требует подобной реакции, но в физиологических условиях препятствует ее развитию. Вместе с тем такая ареактивность не является генетически обусловленным феноменом, а представляет собой особую форму иммунного ответа – иммунологическую толерантность (ИТ), заключающуюся в специфической индуцированной неответственности на антиген.

Феномен ИТ строго специфичен, и полноценный ответ к другим антигенам, в отличие от иммуносупрессии, сохраняется в полной мере.

Как развитие иммунного ответа против непатогенных антигенов, так и ИТ к инфекционным и опухолевым антигенам ассоциируются с риском развития патологических состояний и/или ухудшением течения имеющейся патологии.

Фундамент для изучения ИТ был заложен в середине XX века работами Ф. Бернета, в которых исследователь сформулировал представление о «своем» и «не своем» [1]. В соответствии с клонально-селекционной теорией «свое» – это комплекс макромолекул, который находился в контакте с иммунной системой в период ее становления. В результате того, что незрелые лимфоциты реагируют на связывание их антигенраспознающего рецептора не активацией, как зрелые клетки, а гибелью, в процессе онтогенеза происходит гибель (делеция) клонов, специфичных к аутоантигенам. Это и обеспечивает состояние ауто толерантности.

П. Медавар экспериментально подтвердил теоретические разработки Ф. Бернета: индуцировал у мышей толерантность к аллогенному кожному лоскуту после введения новорожденным лимфоидных клеток от линии-донора трансплантата (1953 г.). В 1960 г. Ф. Бернету и П. Медавара за открытие и истолкование явления ИТ была присуждена Нобелевская премия.

Дальнейшие эксперименты по воспроизведению толерантности дали понимание того факта, что явление специфической ареактивности представляет собой физиологически нормальный процесс, направленный на предотвращение развития иммунных реакций против собственных антигенов (естественная ИТ) и многих других безвредных антигенов, попадающих в организм с воздухом, пищей и т.д. (искусственная ИТ). В то же время необходим эволюционно приемлемый компромисс между толерантностью и эффективной защитой от патогенов, так как недостаточная толерантность выражается в аутоиммунных заболеваниях (АИЗ) и репродуктивных проблемах, а недостаточная защита – в хронических инфекциях и злокачественных опухолях.

Естественная ИТ и ее механизмы. Неответственность иммунной системы на «свои» антигены при сохранении способности к иммунному ответу на «чужие» названа естественной толерантностью. Ключевые ее механизмы представлены клональной делецией («выбраковка» клона сенсibilизированных лимфоцитов) и клональной анергией (супрессия активности без удаления клона). Нарушение любого из этих процессов приводит к срыву толерантности и, как следствие, развитию патологической аутоиммунной реакции.

Механизмы центральной ИТ. Делеционный механизм ИТ формируется в центральных органах иммунной системы (тимусе, костном мозге) и обозначается как центральный. Центральная ИТ является ведущим механизмом естественной толерантности [2]. Принято разделять центральную Т-клеточную и В-клеточную толерантность.

Преобладающим механизмом центральной Т-клеточной толерантности является негативная селекция [3]. Суть негативной селекции заключается в том, что клоны Т-лимфоцитов, прошедшие положительную селекцию и рестриктированные по белкам основного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex (МНС)), которые имеют Т-клеточные рецепторы (ТКР), высокоаффинные к комплексам «собственный пептид-белок МНС» на поверхности дендритных клеток и клеток эпителия тимуса, погибают в результате апоптоза.

Клональная делеция аутореактивных Т-лимфоцитов осуществляется также с помощью другого механизма – рецепторного редактирования. В его основе лежит реаранжировка (перестройка) фрагментов, образующих функциональные гены, кодирующие переменные домены ТКР, высокоаффинные к собственным пептидам организма. Она происходит в незрелых Т-лимфоцитах мезенхимы тимуса при распознавании этих пептидов на поверхности антигенпрезентирующих клеток (АПК). Если образующийся в результате генетической реаранжировки ТКР утрачивает специфичность к собственному пептиду, то такой клон Т-лимфоцитов выживает. Если аффинность ТКР вследствие рецепторного редактирования существенно не изменяется, клетка вступает в апоптоз и погибает.

Центральная В-клеточная толерантность также формируется за счет клональной делеции аутореактивных клонов незрелых В-лимфоцитов в костном мозге. Главным механизмом в данном случае является рецепторное редактирование, а роль негативной селекции, в отличие от центральной Т-клеточной толерантности, второстепенна [3].

Механизмы периферической ИТ. В тимусе и костном мозге представлена лишь часть белков, свойственных данному организму. Следовательно, часть аутоспецифичных клонов клеток не может быть подвергнута делеции внутри центральных органов иммунной системы по причине отсутствия в их внутренней среде соответствующих антигенов. Поэтому существуют периферические механизмы поддержания толерантности [4, 5].

Под периферической толерантностью понимают комплекс механизмов, реализующихся за пределами центральных органов иммунной системы и обеспечивающих поддержание неактивности клонов Т- и В-лимфоцитов к определенным антигенам. Можно выделить несколько таких механизмов: физическое ограничение (секвестрация) антигенов с помощью гистогематических барьеров; наличие регуляторных иммунных клеток, подавляющих развитие выраженного иммунного и воспалительного ответов; формирование анергии лимфоцитов – неспособности активироваться после распознавания антигена из-за отсутствия костимулирующих сигналов [6].

Известно, что определенные органы (головной и спинной мозг, глаза, щитовидная железа, яички) развиваются и функционируют за физиологическими барьерами, относительно непроницаемыми для иммунокомпетентных клеток. В связи с этим при созревании иммунной системы антигены таких тканей не контактируют с лимфоцитами и не происходит элиминации соответствующих клонов клеток. Поэтому «забарьерные» органы воспринимаются иммунной системой как чужие, однако не отторгаются вследствие индукции ИТ, предохраняющей ткань от иммунного повреждения (иммунная привилегия). Это возможно благодаря наличию гистогематического барьера; регуляторных Т-клеток, продуцирующих противовоспалительные цитокины; Fas-лиганда (FasL) на клетках иммунопривилегированных тканей. FasL – это молекула, связывающаяся с рецептором Fas, имеющимся практически на всех клетках организма, в том числе на Т-лимфоцитах. В клетке, рецептор Fas которой связался с FasL, индуцируется программа клеточной гибели – апоптоз. В результате попавшие в иммунопривилегированные ткани лимфоциты погибают посредством апоптоза, индуцированного через Fas-FasL взаимодействие [6].

Важным механизмом периферической толерантности является супрессорная толерантность, осуществляемая регуляторными CD4⁺Т-лимфоцитами. Эти клетки имеют фенотип CD4⁺25⁺FoxP3⁺ и обладают супрессорной активностью по отношению к эффекторным Т-лимфоцитам той же специфичности (Th1, CD8⁺цитотоксическим лимфоцитам), а также по отношению к дендритным клеткам, которые осуществляют представление антигенов и активацию Т-клеток, распознающих этот антиген [7]. Существуют как минимум два механизма супрессии, осуществляемой Т-регуляторными лимфоцитами: прямой, при непосредственном контакте между этими клетками и эффекторными Т-лимфоцитами той же специфичности, и дистанционный, который осуществляется на расстоянии с помощью цитокинов (IL-10, TGF-β, IL-35 и др.). При прямом механизме супрессии Т-регуляторные

лимфоциты, взаимодействуя с эффекторными Т-лимфоцитами, выделяют гранзим В, вызывающий апоптоз этих клеток [3].

Установлено, что в инициации иммунологической реакции, помимо взаимодействия ТКР с молекулой МНС и ее пептидом, принимает участие большой ряд молекул коактивации [8]. Полная активация Т-клеток возможна только при взаимодействии и работе двух отдельных, но синергетических сигналов. Первый сигнал заключается в том, что поставляемые через ТКР антигены представляют себя и несут ответственность за специфичность иммунного ответа. Второй, или костимуляторный, сигнал – антигеннеспецифический, однако от него зависит характер направленности иммунного ответа. Многие Т-клеточные молекулы могут служить в качестве рецепторов для костимуляторных сигналов. Вместе с тем наибольшее значение имеют молекулы CD28 [9]. CD28 имеет два известных лиганда – В7-1 (CD80) и В7-2 (CD86), оба из которых экспрессированы, прежде всего, на активированных АПК. Молекулы В7-1 и В7-2, связываясь с CD28, обеспечивают активацию иммунного ответа. Помимо основного пути передачи второго костимуляционного сигнала CD28/В7, существуют и вспомогательные пути, которые реализуются через парное взаимодействие дополнительных молекул на мембранах Т-хелперных лимфоцитов и АПК. При активации костимуляционного пути CD40-CD40L повышается экспрессия молекул В7 на АПК и усиливается выделение провоспалительных цитокинов, которые активируют Т-клетки [10]. Если в качестве АПК выступает В-клетка, то, помимо передачи дополнительного костимуляционного сигнала на Т-хелпер, активация CD40-CD40L-пути влияет и на сам В-лимфоцит. В результате такого взаимодействия происходит интенсивный обмен информацией между клетками с последующей стимуляцией АПК, то есть самого В-лимфоцита [11].

При отсутствии костимуляторных сигналов Т-клетки, сталкиваясь с антигеном, подвергаются неудачной активации. Они не вырабатывают заметного количества цитокинов и не делятся, а вместо этого перестают отвечать на запросы соответствующей стимуляции на срок до нескольких недель, то есть возникает анергия, или подвергаются запрограммированной клеточной смерти – апоптозу [4, 5]. В-лимфоциты становятся анергичными, когда они контактируют с антигеном, не получая костимулирующего сигнала от Т-хелперов [3]. Анергичные В-лимфоциты достаточно быстро вступают в апоптоз и погибают. Таким образом, предотвращается синтез антител против собственных антигенов.

Толерантность матери к антигенам плода. Интересный биологический феномен представляет взаимное неотторжение организма матери и плода при беременности. Он обусловлен не только формированием механического барьера и изменением гормонального статуса женщины, но и особой перестройкой работы иммунной системы, направленной на возникновение взаимной толерантности к антигенам друг друга.

Так, трофобласт не выступает в качестве абсолютного барьера между матерью и плодом, и фетальные клетки крови могут проникать через плаценту и обнаруживаться в крови матери, хотя и в очень малых количествах. Трофобласт не экспрессирует белки МНС классов I и II. Цитотрофобласт защищен от NK-клеток в силу экспрессии «неклассических» с ограниченным полиморфизмом молекул МНС-I, относимых к подклассу HLA-G. Этот белок не участвует в презентации антигенов, зато распознает два основных ингибирующих рецептора NK-клеток – KIR1 и KIR2, связывается с ними и ингибирует NK-киллинг. Отмечено подавление под влиянием HLA-G способности цитотоксических лимфоцитов секретировать IFN- γ и усиливать секрецию TGF- β [12].

Срыв ИТ к антигенам плода способствует осложненному течению беременности вплоть до ее прерывания [13].

Дезорганизация иммунного баланса в системе «мать – плод» в силу различных патологических процессов может вести к нарушению развития иммунной системы у ребенка и увеличивать риск алергопатологии [14].

Искусственная ИТ. Искусственная ИТ может иметь как физиологическое, так и патогенетическое значение [15]. Активно функционирующие механизмы толерантности необходимы для предупреждения иммунных реакций в ответ на многие безвредные антигены, попадающие в организм с воздухом, пищей и действующие на слизистую оболочку дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта. Так, оральная толерантность – отсутствие местного и системного иммунного ответа на поступление антигенов, например, пищевых. Аналогичный, но более локальный процесс регулирует ответ на комменсальную бактериальную флору в толстом кишечнике. Сегодня известно, что нарушение толерантности к пищевым белкам может привести к развитию пищевой аллергии и целиакии, а активный иммунный ответ против собственной микрофлоры чреват воспалительными заболеваниями кишечника – болезнью Крона и язвенным колитом. В то же время иммунная система должна поддерживать баланс между толерантностью и выработкой защитного иммунного ответа на фоне постоянных контактов с

потенциально патогенными и непатогенными микроорганизмами (например, симбиотическими бактериями) и другими антигенами (например, пищевыми). «Терпимость» системы иммунобиологического надзора к антигенам патогенных микробов и опухолей (патологическая толерантность) является общей стратегией их выживания.

Толерантность к растворимым антигенам индуцируется в двух дозовых интервалах толерогена (высоко- и низкодозная толерантность). Высокодозную толерантность вызывают введением больших количеств высококонцентрированного антигена, что вызывает гибель реактивных к нему лимфоцитов в результате апоптоза или анергии. Низкодозная толерантность, наоборот, вызывается очень малым количеством высокомолекулярного антигена. Она может быть обусловлена активацией Т- или В-клеток-супрессоров, подавляющих иммунную реакцию [3]. Типичным примером низкодозной ИТ является грудное вскармливание (в норме до 4–6 месяцев жизни), когда иммунная система ребенка контактирует с чужеродными пищевыми антигенами, присутствующими в грудном молоке в следовых количествах. По мере введения прикорма количество пищевых антигенов значительно увеличивается и начинает формироваться высокодозная ИТ.

Искусственная ИТ может быть медицинской целью [15]. Некоторые способы индукции ИТ применимы для предотвращения отторжения чужеродных трансплантатов, а также лечения аутоиммунных и аллергических заболеваний.

Стратегии индукции толерантности при пересадке органов. Трансплантация может быть успешной только при развитии ИТ организма-реципиента к антигенам трансплантата, в противном случае на тех или иных сроках после операции происходит отторжение пересаженных тканей. Совершенствование схем медикаментозной иммуносупрессии помогло снизить риск развития данного осложнения, однако это полностью не решило проблему отторжения, а токсичность и побочные эффекты, связанные с приемом иммуносупрессантов, вынуждают обращаться к новым методам лечения, основанным на формировании толерантности к пересаженному органу.

Исторически сложилось две стратегии индукции толерантности при трансплантации органов – путем использования либо только центральной толерантности, либо только активной периферической толерантности [16]. Индукция центральной толерантности предполагает постоянное присутствие АПК донора в тимусе реципиента, которое воссоздается заселением костного мозга реципиента стволовыми гемопоэтическими клетками донора при пересадке органа совместно с пересадкой костного мозга или выделенных из него гемопоэтических стволовых клеток. Пересадка донорских гемопоэтических клеток предполагает наличие свободных ниш в костном мозге реципиента, иначе они не приживутся и через некоторое время погибнут [17, 18]. Ниши принято освобождать методами миелоаблативной терапии путем облучения и тяжелой химиотерапии. Такая стратегия в клинике реализована при пересадке аллогенного костного мозга больным с онкологическими заболеваниями крови. Между тем этот способ оказался не применим при трансплантации солидных органов из-за высокой смертности реципиентов при использовании сублетального облучения и химиотерапии.

Создание активной периферической толерантности как наиболее перспективной стратегии для обеспечения длительного выживания реципиентов без иммуносупрессии связано с использованием в трансплантологии особого пула Т-лимфоцитов, несущих маркеры CD4CD25FoxP3, – Т-регуляторных клеток. Многочисленные исследования показали способность Т-регуляторных клеток к продлению выживания аллотрансплантата, что объясняется предотвращением пролиферации эффекторных клеток как путем прямого взаимодействия и элиминации антигенспецифичных клонов, так и путем создания условий для регуляции профиля цитокинов, при котором супрессировались и антиген-неспецифичные клоны [19, 20, 21].

Индукция ИТ при лечении АИЗ. В настоящее время для лечения АИЗ применяется широкий спектр иммуносупрессивных препаратов, аппаратных методов гемокоррекции и клеточной терапии. Все препараты четко распределены по линиям терапии, при этом необходимо соблюдать очередность их применения с быстрым «переключением» на следующую линию при неэффективности предыдущей. В контексте данной статьи важно отметить роль клеточной регуляторной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Одним из первых клеточных субстратов для лечения АИЗ стали мезенхимальные стволовые клетки (МСК). В исследованиях было показано, что терапия МСК позволяет добиться замедления Т-клеточного ответа на стимуляцию ауто- и аллоантигенами, митогенами и микроорганизмами *in vitro*, уменьшения экспрессии CD4+ активационных маркеров, CD25+, CD38+, CD69 и снижения Т-клеточной активации *in vivo*. МСК способствуют увеличению содержания Т-регуляторных клеток, снижению пролиферации В-лимфоцитов и подавлению продукции IFN- γ , IL-4, IL-10 [22, 23].

В настоящее время исследователи отводят Т-регуляторным лимфоцитам CD4+CD25+FoxP3+ ключевую роль в поддержании толерантности иммунной системы за счет подавления пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов, ингибции активности естественных киллеров, макрофагов и В-клеток [24].

Имеется убедительный опыт, свидетельствующий о возможности увеличения числа Т-регуляторных клеток, выделенных из крови пациентов, с помощью культивирования *ex vivo* [25]. Важно отметить, что данные клетки являются стабильным долгоживущим субстратом с хорошими супрессорными свойствами. При этом введение подобных клеток позволяет добиться значимого роста их числа в периферической крови с целью коррекции АИЗ.

Первая ауто-ТГСК была проведена в 1993 г. для лечения пациента со склеродермией [26]. В настоящее время как ауто-, так и алло-ТГСК широко используется при терапии АИЗ. При ауто-ТГСК целью является «перезагрузка» иммунной системы с восстановлением ИТ, а при алло-ТГСК – «замена» иммунной системы с формированием эффекта «трансплантат против аутоиммунитета».

К перспективным направлениям относят применение ТГСК при аутоиммунных гематологических (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения), ревматических (системная красная волчанка, системная склеродермия, ревматоидный артрит, системный васкулит) и неврологических (рассеянный склероз, миастения и др.) заболеваниях [24].

Аллерген-специфическая иммунотерапия. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является способом лечения аллергических заболеваний с IgE-опосредованным механизмом развития. Суть его состоит в том, что в организм пациента вводится последовательно аллерген, к которому выявлена гиперчувствительность с помощью кожных тестов или лабораторных исследований и который признан ответственным за клинические проявления аллергического заболевания. Так, у пациента вырабатывается толерантность к естественной экспозиции данного аллергена – специфическая гипосенсибилизация. Этот способ терапии приводит к иммунологически опосредованному снижению чувствительности к действию аллергена [27].

Эффект АСИТ реализуется через следующие основные иммунологические механизмы: уменьшение эозинофилии, подавление ранней фазы аллергической реакции, изменение соотношения Т-хелперов (Th1 и Th2) [28, 29, 30]. Известно, что в зависимости от условий, например, преобладания цитокинов определенного профиля, развитие иммунного ответа может пойти по одному из двух путей – Th1- или Th2-зависимому. Под влиянием IL-12 и IFN- γ АПК запускают дифференцировку наивных Th (Th0) в Th1-клетки. Преобладание IL-4, IL-5 и IL-13 стимулирует дифференцировку Th2. Развитие Th1-зависимого иммунного ответа инициирует развитие острого воспаления и активного синтеза антител. Th2-зависимый иммунный ответ обычно сопровождается развитием аллергического воспаления и синтезом аллерген-специфических IgE. После первого года АСИТ значительно возрастает доля Th0, после второго года – уровень Th1-клеток, которые начинают преобладать над Th2.

Treg-клетки играют основную роль в иммунологической реализации механизма АСИТ, они оказывают значительное влияние на подавление Th2-ответа [29, 30]. Одним из механизмов, с помощью которого это происходит, является увеличение производства специфических антител IgG, в первую очередь, подтипа IgG4. Если продукция антител класса IgE против безвредных при обычных условиях антигенов может вызывать аллергические реакции, то продукция IgG, специфичных для того же антигена, может приводить к тому, что аллерген-специфические IgG выступают в роли антагонистов IgE и блокируют развитие вызываемого ими аллергического воспаления. Переключение синтеза IgE плазматическими клетками на IgG4 у больных аллергией осуществляется при обязательном участии IL-10 – одного из основных супрессорных медиаторов Treg-клеток [28, 31]. При этом уровень IgG4 антител зависит от содержания в крови IL-10. Важным свойством толерогенной активности IL-10 является также его способность подавлять экспрессию МНС-II и костимулирующих молекул на АПК, что блокирует дальнейшее развитие иммунного ответа на антиген [31].

АСИТ индуцирует выработку IL-12, которая имеет обратную зависимость от продукции IL-4, а также способствует продукции Th1-лимфоцитами IFN- γ , который, в свою очередь, стимулирует выработку В-лимфоцитами антител класса IgG. TGF- β также является медиатором Т-регуляторных клеток, выработка которого индуцируется в результате АСИТ. TGF- β вызывает подавление клеточного ответа по Th2-типу, уменьшая продукцию IL-5 и предотвращая индуцированную экспозицией аллергена эозинофилию и аллергическое воспаление [28, 32].

Заключение. Таким образом, иммунологическая толерантность играет существенную роль в поддержании гомеостаза организма. Выработка толерантности предполагает четко координированное взаимодействие центральных и периферических органов иммуногенеза, с помощью которых

в организме создаются условия для формирования соответственно центральной и периферической толерантности. Состояние иммунологической толерантности можно воспроизвести искусственно различными способами, некоторые из которых применимы в медицине с целью эффективной борьбы с отторжением трансплантата, подавления аутоиммунных реакций и лечения аллергических заболеваний.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Burnet F. M., Fenner F. The Production of Antibodies. 2nd ed. New York : Macmillan, 1949. 142 p.
2. Hogquist K. A., Baldwin T. A., Jameson S. C. Central tolerance : learning self-control in the thymus // Nature reviews. Immunology. 2005. Vol. 5, no. 10. P. 772–782.
3. Супрун Е. Н. Иммунологическая толерантность : от истории к практике // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2013. Т. 3, № 34. С. 29–36.
4. Mueller D. L. Mechanisms maintaining peripheral tolerance // Nature immunology. 2010. Vol. 11, no. 1. P. 21–27.
5. Xing Y., Hogquist K. A. T-cell tolerance : central and peripheral // Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2012. Vol. 4, no. 6. a006957.
6. Зорников Д. Л., Литусов Н. В., Новоселов А. В. Иммунопатология. Екатеринбург : Издательство УГМУ, 2017. 36 с.
7. Walker L. S. Treg and CTLA-4 : two intertwining pathways to immune tolerance // Journal of autoimmunity. 2013. Vol. 45. P. 49–57.
8. Chung C. Y., Ysebaert D., Berneman Z. N., Cools N. Dendritic cells : cellular mediators for immunological tolerance // Clinical and developmental immunology. 2013. Vol. 2013, article ID 972865. 8 p.
9. Vogel I., Kasran A., Cremer J., Kim Y. J., Boon L., Van Gool S. W., Ceuppens J. L. CD28/CTLA-4/B7 costimulatory pathway blockade affects regulatory T-cell function in autoimmunity // European journal of immunology. 2015. Vol. 45, no. 6. P. 1832–1841.
10. Ford M. L., Larsen C. P. Translating costimulation blockade to the clinic : lessons learned from three pathways // Immunological reviews. 2009. Vol. 229, no. 1. P. 294–306.
11. Pilat N., Sayegh M. H., Wekerle T. Costimulatory pathways in transplantation // Seminars in immunology. 2011. Vol. 23, no. 4. P. 293–303.
12. Шабалова Н. Н. Иммунологические механизмы обеспечения репродукции и последствия их нарушения // Педиатр. 2012. Т. 3, № 2. С. 95–103.
13. Williams Z. Inducing tolerance to pregnancy // The New England journal of medicine. 2012. Vol. 367, no. 12. P. 1159–61.
14. Белан Э. Б., Гавриков Л. К., Касьянова А. С., Хлынова Н. А., Садчикова Т. Л., Гутов М. В. Атопический дерматит у детей : пре- и перинатальные факторы риска // Российский аллергологический журнал. 2012. № 2. С. 19–22.
15. Waldmann H. Mechanisms of immunological tolerance // Clinical biochemistry. 2016. Vol. 49, no. 4–5. P. 324–328.
16. Артамонов С. Д., Онищенко Н. А., Башкина Л. В., Сускова В. С., Крашенинников М. Е., Никольская А. О., Великий Д. А. Система ауто толерантности и ее функционирование при трансплантации аллогенных органов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010. Т. 12, № 3. С. 121–128.
17. Bhattacharya D., Rossi D. J., Bryder D., Weissman I. L. Purified hematopoietic stem cell engraftment of rare niches corrects severe lymphoid deficiencies without host conditioning // The Journal of experimental medicine. 2005. Vol. 203, no. 1. P. 73–85.
18. Czechowicz A., Kraft D., Weissman I. L., Bhattacharya D. Efficient Transplantation via Antibody-Based Clearance of Hematopoietic Stem Cell Niches // Science. 2007. Vol. 318, no. 5854. P. 1296–1299.
19. Joffre O., Santolaria T., Calise D., Al Saati T., Hudrisier D., Romagnoli P., van Meerwijk J. P. M. Prevention of acute and chronic allograft rejection with CD4+CD25+Foxp3 regulatory T-lymphocytes // Nature medicine. 2008. Vol. 14. P. 88–92.

20. Lee M. K., Moore D. J., Jarrett B. P., Lian M. M., Deng S., Huang X., Markmann J. W., Chiacchio M., Barker C. F., Caton A. J., Markmann J. F. Promotion of Allograft Survival by CD4+CD25+ Regulatory T-Cells: Evidence for In Vivo Inhibition of Effector Cell Proliferation // *Journal of Immunology*. 2004. Vol. 172, no. 11. P. 6539–6544.
21. Wood K. J., Sakaguchi S. Regulatory T-cells in transplantation tolerance // *Nature reviews. Immunology*. 2003. Vol. 3. P. 199–210.
22. Mohyeddin Bonab M., Yazdanbakhsh S., Lotfi J., Alimoghaddom K., Talebian F., Hooshmand F., Ghavamzadeh A., Nikbin B. Does mesenchymal stem cell therapy help multiple sclerosis patients? Report of a pilot study // *Iranian journal of immunology*. 2007. Vol. 4, no. 1. P. 50–57.
23. Zhang L., Bertucci A. M., Ramsey-Goldman R., Burt R. K., Datta S. K. Regulatory T cell (Treg) subsets return in patients with refractory lupus following stem cell transplantation and TGF-beta-producing CD8+ Treg cells are associated with immunological remission of lupus // *The Journal of immunology*. 2009. No. 183. P. 6346–6358.
24. Киргизов К. И., Скоробогатова Е. В., Волкова Э. Ю., Пилия С. В., Благоданова О. Л., Пристанкова Е. А., Константинова В. В., Сидорова Н. В., Бембеева Р. Ц., Бологов А. А. Аутоиммунные заболевания у детей : чему может научить опыт детских гематологов-онкологов? // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2014. № 4. С. 55–70.
25. Peters J. H., Hilbrands L. B., Koenen H. J., Joosten I. Ex vivo generation of human alloantigen-specific regulatory T cells from CD4(pos)CD25(high) T cells for immunotherapy // *PLoS One*. 2008. Vol. 3, no. 5. e2233.
26. Burt R. K., Oyama Y., Traynor A., Quigley K., Brush M., Rodriguez J., Barr W. G. Hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis with rapid improvement in skin scores : is neoangiogenesis occurring // *Bone marrow transplantation*. 2003. Vol. 32, no. 1. P. 65–67.
27. Ильина Н. И., Феденко Е. С., Курбачева О. М., Латышева Т. В., Гудима Г. О. Глобальное бремя аллергии // *Российский аллергологический журнал*. 2013. № 4. С. 85–89.
28. Федоров А. С., Литвинова Л. С., Бут-Гусайм В. И., Литвиненко С. Н. Аллерген-специфическая иммунотерапия : терапевтические вакцины для аллергических заболеваний // *Медицинская иммунология*. 2015. Т. 17, № 5. С. 407–422.
29. Akdis M., Akdis C. A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy : Multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens // *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014. Vol. 133. P. 621–631.
30. Durham S. R. Allergen immunotherapy (desensitisation) for allergic diseases // *Clinical medicine (London, England)*. 2006. Vol. 6, no. 4. P. 348–351.
31. Akdis C. A., Akdis M. Mechanisms of immune tolerance to allergens : role of IL-10 and Tregs // *The Journal of clinical investigation*. 2014. Vol. 124, no. 11. P. 4678–4680.
32. Галицкая М. А., Курбачева О. М. Современные представления о роли врожденного и приобретенного иммунитета при бронхиальной астме // *Российский аллергологический журнал*. 2018. Т. 15, № 6. С. 7–17.

References

1. Burnet F. M., Fenner F. The Production of Antibodies. 2nd ed. New York: Macmillan; 1949. 142 p.
2. Hogquist K. A., Baldwin T. A., Jameson S. C. Central tolerance: learning self-control in the thymus. *Nature reviews. Immunology*. 2005; 5 (10): 772–782.
3. Suprun E. N. Immunological tolerance: from history to practice. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii = Allergology and immunology in Pediatrics*. 2013; 3 (34): 29–36. (In Russ.).
4. Mueller D. L. Mechanisms maintaining peripheral tolerance. *Nature immunology*. 2010; 11 (1): 21–27.
5. Xing Y., Hogquist K. A. T-cell tolerance: central and peripheral. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2012; 4 (6): a006957.
6. Zornikov D. L., Litusov N. V., Novoselov A. V. Immunopathology. Yekaterinburg: USMU; 2017. 36 p. (In Russ.).
7. Walker L. S. Treg and CTLA-4: two intertwining pathways to immune tolerance. *Journal of autoimmunity*. 2013; 45: 49–57.
8. Chung C. Y., Ysebaert D., Berneman Z. N., Cools N. Dendritic cells: cellular mediators for immunological tolerance. *Clinical and developmental immunology*. 2013; 2013 (article ID 972865): 8 p.
9. Vogel I., Kasran A., Cremer J., Kim Y. J., Boon L., Van Gool S. W., Ceuppens J. L. CD28/CTLA-4/B7 costimulatory pathway blockade affects regulatory T-cell function in autoimmunity. *European journal of immunology*. 2015; 45 (6): 1832–1841.
10. Ford M. L., Larsen C. P. Translating costimulation blockade to the clinic: lessons learned from three pathways. *Immunol. Rev*. 2009; 229 (1): 294–306.
11. Pilat N., Sayegh M. H., Wekerle T. Costimulatory pathways in transplantation. *Seminars in immunology*. 2011; 23 (4): 293–303.
12. Shabalova N. N. Immunologic mechanisms supporting reproduction and consequences of their impairment. *Pediatr = Pediatrician*. 2012; 3 (2): 95–103. (In Russ.).
13. Williams Z. Inducing tolerance to pregnancy. *The New England journal of medicine*. 2012; 367 (12): 1159–1161.
14. Belan E. B., Gavrikov L. K., Kas'yanova A. S., Khlynova N. A., Sadchikova T. L., Gutov M. V. Atopic dermatitis in children: pre- and perinatal risk factors. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2012; 2: 19–22. (In Russ.).

15. Waldmann H. Mechanisms of immunological tolerance. *Clinical biochemistry*. 2016; 49 (4-5): 324–328.
16. Artamonov S. D., Onishchenko N. A., Bashkina L. V., Suskova V. S., Krashenninnikov M. E., Nikol'skaya A. O., Velikiy D. A. The system of autotolerance and its functioning in allogenic organ transplantation. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2010; 12 (3): 121–128. (In Russ.).
17. Bhattacharya D., Rossi D. J., Bryder D., Weissman I. L. Purified hematopoietic stem cell engraftment of rare niches corrects severe lymphoid deficiencies without host conditioning. *The Journal of experimental medicine*. 2005; 203 (1): 73–85.
18. Czechowicz A., Kraft D., Weissman I. L., Bhattacharya D. Efficient Transplantation via Antibody-Based Clearance of Hematopoietic Stem Cell Niches. *Science*. 2007; 318 (5854): 1296–1299.
19. Joffre O., Santolaria T., Calise D., Al Saati T., Hudrisier D., Romagnoli P., van Meerwijk J. P. M. Prevention of acute and chronic allograft rejection with CD4+CD25+Foxp3 regulatory T-lymphocytes. *Nature medicine*. 2008; 14: 88–92.
20. Lee M. K., Moore D. J., Jarrett B. P., Lian M. M., Deng S., Huang X., Markmann J. W., Chiacchio M., Barker C. F., Caton A. J., Markmann J. F. Promotion of Allograft Survival by CD4+CD25+ Regulatory T-Cells: Evidence for In Vivo Inhibition of Effector Cell Proliferation. *Journal of Immunology*. 2004; 172 (11): 6539–6544.
21. Wood K. J., Sakaguchi S. Regulatory T-cells in transplantation tolerance. *Nature reviews. Immunology*. 2003; 3: 199–210.
22. Mohyeddin Bonab M., Yazdanbakhsh S., Lotfi J., Alimoghaddom K., Talebian F., Hooshmand F., Ghavamzadeh A., Nikbin B. Does mesenchymal stem cell therapy help multiple sclerosis patients? Report of a pilot study. *Iranian journal of immunology*. 2007; 4 (1): 50–57.
23. Zhang L., Bertucci A. M., Ramsey-Goldman R., Burt R. K., Datta S. K. Regulatory T cell (Treg) subsets return in patients with refractory lupus following stem cell transplantation and TGF-beta-producing CD8+ Treg cells are associated with immunological remission of lupus. *The Journal of immunology*. 2009; 183: 6346–6358.
24. Kirgizov K. I., Skorobogatova E. V., Volkova E. Yu., Piliya S. V., Blagonravova O. L., Pristanskova E. A., Konstantinova V. V., Sidorova N. V., Bembeeva R. Ts., Bologov A. A. Autoimmune diseases of children: what can be learned from the experience of pediatric hematologist and oncologists? *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2014; 4: 55–70. (In Russ.).
25. Peters J. H., Hilbrands L. B., Koenen H. J., Joosten I. Ex vivo generation of human alloantigen-specific regulatory T cells from CD4(pos)CD25(high) T cells for immunotherapy. *PLoS One*. 2008; 3 (5): e2233.
26. Burt R. K., Oyama Y., Traynor A., Quigley K., Brush M., Rodriguez J., Barr W. G. Hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis with rapid improvement in skin scores: is neoangiogenesis occurring? *Bone marrow transplantation*. 2003; 32 (1): 65–67.
27. Il'ina N. I., Fedenko E. S., Kurbacheva O. M., Latysheva T. V., Gudima G. O. Global burden of allergy. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2013; 4: 85–89. (In Russ.).
28. Fedorov A. S., Litvinova L. S., But-Gusaim V. I., Litvinenko S. N. Allergen-specific immunotherapy: vaccines for allergic diseases. *Meditinskaya immunologiya = Medical immunology*. 2015; 17 (5): 407–422. (In Russ.).
29. Akdis M., Akdis C. A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014; 133: 621–631.
30. Durham S. R. Allergen immunotherapy (desensitisation) for allergic diseases. *Clinical medicine (London, England)*. 2006; 6 (4): 348–351.
31. Akdis C. A., Akdis M. Mechanisms of immune tolerance to allergens: role of IL-10 and Tregs. *The Journal of clinical investigation*. 2014; 124 (11): 4678–4680.
32. Galitskaya M. A., Kurbacheva O. M. The modern view of the role of innate and adaptive immunity in bronchial asthma. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2018; 15 (6): 7–17. (In Russ.).

Информация об авторах

Е.В. Тибирькова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры иммунологии и аллергологии медико-биологического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: elena_tibirskova@mail.ru.

Э.Б. Белан, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой иммунологии и аллергологии медико-биологического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: belan.eleonora@yandex.ru.

А.А. Желтова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры иммунологии и аллергологии медико-биологического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: zheltovaa@yandex.ru.

Т.Л. Садчикова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры иммунологии и аллергологии медико-биологического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: sadchikovat@mail.ru.

Information about the authors

E.V. Tibirkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: elena_tibirkova@mail.ru.

E.B. Belan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: belan.eleonora@yandex.ru.

A.A. Zheltova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: zheltovaa@yandex.ru.

T.L. Sadchikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: sadchikovatl@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 02.06.2022; одобрена после рецензирования 02.11.2022; принята к публикации 21.11.2022.

The article was submitted 02.06.2022; approved after reviewing 02.11.2022; accepted for publication 21.11.2022.