АННОТАЦИЯ

Целью четвертого этапа работы явилось исследование изменений в сывороточном содержании молекул Мас-1 (CD11b/CD18) и их ассоциатов с другими молекулами адгезии (CD11b-CD50, CD11b-CD54) при герпесвирусных инфекциях и вирусных гепатитах В и С. В связи с этим нами решались следующие задачи. 1) Оценка сывороточного содержания растворимых молекул Мас-1 (CD11b/CD18) при герпесвирусных инфекциях и вирусных гепатитах В и С. 2) Характеристика сывороточного содержания растворимых гетеродимеров CD11b-CD50 и CD11b-CD54 при герпесвирусных инфекциях и вирусных гепатитах В и С в сопоставлении с уровнем растворимых молекул Мас-1. 3) Включение в большой практикум практического занятия «Значение и методы определения растворимых дифференцировочных молекул» для студентов ННГУ. 4) Обобщение материала, подготовка отчетной документации.

При опоясывающем лишае установлено статистически значимое уменьшение уровня растворимых молекул Мас-1 (CD11b/CD18) в сыворотке крови пациентов. Инфекционный мононуклеоз характеризовался отсутствием статистически значимых отличий в содержании исследуемой растворимой молекулы по сравнению с показателями контрольной группы. При цитомегаловирусной инфекции в содержании растворимой молекулы Мас-1 изменений также обнаружено не было.

Уровень исследованного растворимого гетеродимера при вирусном гепатите В оставался в пределах значений у здоровых волонтеров, а в сыворотке крови больных вирусным гепатитом С наблюдалось уменьшение исследованного показателя.

Известно, что Мас-1, экспрессируется на гранулоцитах, макрофагах, NK-клетках, активированных лимфоцитах; принимает участие в фагоцитозе инфекционных агентов, активации нейтрофилов, моноцитов и пр., т.е. активно действует на начальных этапах реализации защиты. Его растворимая форма образуется в результате протеолитического отщепления этой молекулы адгезии с поверхностной мембраны активированных клеток. Сывороточное содержание растворимых молекул Mac-1 у здоровых лиц является индикатором равновесного состояния звеньев иммунного ответа, в реализации которых принимает участие мембранная форма данной молекулы. В частности, подразумеваются такие элементы иммунного ответа как активная миграция клеток иммунного ответа в опухолевый очаг с помощью молекул Mac-1, обеспечивающих акты адгезии клеток и в первую очередь макрофагов.

При инфекционном мононуклеозе, цитомегаловирусной инфекции и остром гепатите В сывороточное содержание растворимых молекул Мас-1 сохраняется в норме, показывая, что мембранная форма этой молекулы при указанных инфекционных заболеваниях не играет важной роли и, соответственно, Мас-1 – зависимая адгезия клеток не является существенным элементом в патогенезе этих заболеваний.

В то же время, при опоясывающем лишае и хроническом гепатите С обнаружено пониженное содержание растворимой формы молекул Мас-1. Вероятно, выявленный эффект служит отражением угнетения иммунного ответа на вирус гепатита С. Хорошо известно, что вирус путем формирования квазивидов стремится привести иммунную систему больного к состоянию, близкому к анергии. Оно характеризуется изменением ряда иммунологических показателей, в том числе и падением сывороточной концентрации растворимых молекул Мас-1. Известно, что при опоясывающем лишае наблюдается дисбаланс в системе цитокиновой регуляции в виде изменения уровня про- и противовоспалительных цитокинов, что свидетельствует о развитии вторичного иммунодефицитного состояния, что и объясняет падение уровня растворимых молекул Мас-1.

В дальнейшем было проведено изучение сывороточного содержания растворимых гетеродимеров CD11b-CD50 и CD11b-CD54.

При опоясывающем лишае статистически значимых отличий в содержании растворимого комплекса CD18-CD50 обнаружено не было, при этом наблюдалось повышение уровня растворимого ассоциата CD18-CD54; на фоне снижения растворимых молекул Мас-1. Повышенное содержание растворимых комплексов в крови можно интерпретировать как показатель активно идущих активационных процессов, сопровождающихся адгезивными взаимодействиями клеток иммунной системы. При инфекционном мононуклеозе статистически значимых изменений в концентрации обоих исследованных комплексов в сыворотке крови обнаружено не было. Необходимо подчеркнуть, что уровень растворимых молекул Мас-1 также не менялся. Изучение содержания растворимых ассоциатов CD11b-CD50 и CD11b-CD54 при инфицировании вирусом цитомегалии показало их увеличение в обоих случаях, тогда как уровень растворимых молекул Мас-1 при цитомегаловирусной инфекции не менялся. Одновременное увеличение обоих исследованных ассоциатов при реактивации вируса цитомегалии демонстрирует напряженность иммунологических реакций при данном типе развития вирусного процесса, свидетельствуют об усилении адгезивных взаимодействий между клетками иммунной системы при активной репликации вируса.

При вирусном гепатите В установлено увеличение сывороточной концентрации ассоциатов CD11b-CD50. Сывороточное содержание этих комплексов при вирусном гепатите С находилось в пределах контрольных значений.

Сравнение уровня растворимых комплексов CD11b-CD54 в сыворотке крови больных, страдающих гепатитами В, С и практически здоровых людей выявило различие между ними. У пациентов с вирусным гепатитом В содержание в сыворотке растворимых ассоциатов CD11b-CD54 было статистически значимо увеличено. Уровень названных гетеродимеров при вирусном гепатите С оставался в пределах контрольных показателей.

Кроме того, нами было определено сывороточное содержание суммарной фракции молекулы sCD11b. Среднее содержание суммарной фракции sCD11b белка при остром вирусном гепатите В не отличалось от контрольных значений, что объясняется большим разбросом индивидуальных показателей, это, вероятно, было связано с недостаточной консолидированностью группы больных. Было показано увеличение этого белка при хроническом вирусном гепатите С по сравнению с показателями здоровых лиц. Наблюдалось статистически значимое, по сравнению с показателями здоровых волонтеров, увеличение уровня олигомерной фракции молекулы sCD11b и при вирусном гепатите В и при вирусном гепатите С.

В итоге, при вирусном гепатите В показано нормальное содержание суммарной фракции и увеличение уровня олигомерной фракции sCD11b молекул, следовательно, можно предположить, что подъем уровня олигомера sCD11b происходил на фоне снижения его мономера. В сыворотке крови больных хроническим гепатитом С наблюдалось увеличение концентрации как суммарного, так и олигомерного sCD11b, следовательно, увеличение содержания данной молекулы достигалось за счет олигомерной фракции.

Повышенная концентрация растворимого CD11b способна привести к блокаде взаимодействия мембранных молекул CD11b и CD54.

По нашему мнению, увеличение сывороточного уровня олигомерной фракции растворимого CD11b и растворимых ассоциатов CD11b-CD50 и CD11b-CD54 при остром гепатите В, свидетельствует об адекватной работе иммунной системы, образовании межклеточных контактов и формировании иммунного ответа на инфекцию.

Достаточно высокая напряженность иммунного ответа при остром вирусном гепатите В определяет освобождение организма от вируса, а повышение сывороточного уровня изученных растворимых комплексов, вероятно, является одним из звеньев в осуществлении этого механизма. Повышенная концентрация исследованных ассоциатов может быть следствием увеличения шеддинга их с мембраны активированных клеток в зонах, участвовавших в осуществлении межклеточных контактов с формированием иммунологических синапсов.

Для гепатита С характерна склонность к хронизации процесса. В сравнении с вирусным гепатитом В, вирусный гепатит С характеризуется менее выраженными клеточными иммунными реакциями. Это во многом связано с высокой изменчивостью поверхностных белков вируса. Высокая изменчивость, приводящая к образованию так называемых «квазивидов», является молекулярно-генетическим механизмом, позволяющим вирусу уходить из-под иммунного надзора. При хроническом гепатите С наблюдается снижение сывороточного уровня Мас-1 относительно здоровых волонтеров. Концентрация растворимых ассоциатов CD11b-CD50 и CD11b-CD54 остается в пределах нормы, содержание суммарной и олигомерной фракций растворимого CD11b белка увеличивается незначительно. Все это связано со слабой напряженностью иммунного ответа, низким уровнем межклеточных взаимодействий, участвующих в инициации и реализации иммунных реакций, что и способствует хронизации процесса.

Полученные результаты положены в основу нового разработанного практического занятия большого практикума для студентов биофака ННГУ на тему: «Значение и методы определения растворимых дифференцировочных молекул».

Проведены обобщение и оценка результатов исследований, на основании которых осуществлен выпуск отчетной научно-технической документации по работе.