**АННОТАЦИЯ**

Целью настоящего этапа работы явилось исследование сывороточного содержания суммарной и олигомерной фракций растворимых молекул CD16, CD25 и CD38 при герпесвирусных инфекциях. В рамках данной цели решались следующие задачи. 1) Оценка сывороточного содержания суммарной и олигомерной фракции растворимых молекул CD25 и CD38 при герпесвирусных инфекциях. 2) Определение содержания суммарной и олигомерной фракций растворимых молекул CD16 у больных герпесом и вирусными гепатитами В и С. 3) Модернизация спецкурса "Молекулярная иммунология" для студентов ННГУ. 4) Обобщение материала, подготовка отчетной документации.

С помощью иммуноферментного метода был определен уровень растворимых форм CD25 и CD38 молекул в сыворотке крови людей, больных герпетическими инфекциями, вирусными гепатитами В и С, а также здоровых волонтеров.

Сывороточное содержание суммарных и олигомерных фракций растворимых молекул CD25 и CD38 при опоясывающем герпесе не отличалось от показателей здоровых волонтеров. Известно, что молекулы CD25 и CD38 являются маркером активации клеток иммунной системы; вместе с тем растворимая форма этого белка участвует в процессах ограничения активности иммунных реакций. Повышение сывороточного содержания суммарного и олигомерного sCD25 белка и CD38 говорит о выраженной активации иммунной системы и одновременно играет роль ограничителя противовирусного иммунного ответа, сдерживая цитотоксическое поражение клеток лимфоидной ткани. При опоясывающем герпесе отсутствие изменений в сывороточном содержании растворимого CD25 и CD38 указывает на угнетение иммунного ответа, затрагивающего звенья, в которых участвуют мембранные формы молекул СD25 и CD38.

При инфекционном мононуклеозе сывороточный уровень суммарной фракции растворимой молекулы CD25 остается неизменным, в то время как сывороточное содержание олигомерной фракции данной молекулы возрастало. Следовательно, соотносительное содержание мономерной формы растворимой молекулы CD25 понижается, таким образом ведущая функциональная роль принадлежит олигомерной форме и заключается в блокаде активации клеток. Данная блокада необходима при чрезмерно выраженной активации лимфоцитов, что весьма характерно при инфекционном мононуклеозе. Таким образом, повышение сывороточного уровня растворимой молекулы CD25 характеризует активацию Т-лимфоцитов и направлено на сдерживание цитотоксического поражения В-лимфоцитов.

В отличие растворимых молекул CD25 при инфекционном мононуклеозе на фоне неизменного содержания олигомерной формы, происходит увеличение суммарной фракции sCD38. То есть, увеличение сывороточного содержания суммарной формы происходит за счет увеличения мономерной фракции и функционально выражается в ингибировании взаимодействия мембранной молекулы CD38 с его лигандом, что при данном заболевании проявляется в ингибировании миграции активированных Т-лимфоцитов из сосудистого русла в ткани. Активированные мононуклеарные клетки, мигрирующие в очаг поражения, могут быть источником мономерной формы растворимой молекулы CD38.

При цитомегаловирусной инфекции статистически значимым увеличением характеризовались суммарная и олигомерная фракции как растворимой молекулы CD25, так и CD38. Повышение сывороточного уровня суммарной фракции в обоих случах, вероятно происходит за счет олигомерной формы. Изменения в уровне растворимых форм молекул CD25 такие же, как и при инфекционном мононуклеозе, также направлены на сдерживание противовирусного иммунного ответа и тем самым сохранения инфицированных иммунных клеток. Увеличение сывороточного содержания олигомерной формы растворимой молекулы СD25 происходит на фоне понижения сывороточной концентрации IL2. Однако, мы полагаем, что понижение сывороточного уровня IL2 связано не со снижением его синтеза, а с формированием комплекса IL2-sIL2R, который закрывает детерминанты выявляемые на молекуле IL-2 с помощью иммуноферментного анализа.

Сывороточный уровень суммарной и олигомерной фракций растворимых молекул CD25 повышался как при острой, так и хронической стадиях вирусного гепатита В. В отличие от него при вирусном гепатите С инфекции повышение сывороточного уровня олигомерной фракции растворимых СD25 молекул не наблюдалось, что отражает наличие слабых активационных процессов, направленных на элиминацию вируса при хроническом течении вирусного гепатита С. Вирусный гепатит С характеризовался менее выраженными изменениями в содержании суммарной и олигомерной фракций растворимых молекул CD38, что также указывает на менее выраженный иммунный ответ организма на данный вирус в сравнении с вирусом гепатита В. В сыворотке крови больных острым гепатитом В показано повышение уровня олигомерного sCD38 антигена, для суммарной фракции подобного эффекта не выявлено, следовательно, повышение уровня олигомера происходит на фоне снижения содержания мономера. При хроническом гепатите В наблюдается нормальное содержание суммарной и олигомерной форм sCD38 белка. Возможно, увеличение уровня олигомерной фракции связано с тем, что в иммунном ответе на вирусную инфекцию большую роль играет ферментная функция олигомера, а меньшую – функция адгезии, осуществляемая мономерным sCD38 белком.

В соответствии с поставленными задачами исследовано сывороточное содержание суммарной и олигомерной фракции растворимых молекул CD16, являющихся растворимой формой Fc-рецептора, присутствующего в основном на натуральных киллерах и нейтрофилах. При опоясывающем лишае происходило небольшое по величине, но статистически значимое повышение содержания олигомерной фракции sCD16 молекул, а уровень суммарной фракции этих белков оставался неизменным по сравнению с контрольными показателями. Известно, что молекула CD16 способна ассоциировать с другими дифференцировочными молекулами, давая сложные гетеромерные комплексы, в состав которых могут входить различные белки. Повышение сывороточного содержания олигомерной фракции растворимых молекул CD16 при нормальном уровне общей фракции показывает, что, во-первых, относительное содержание олигомеров в составе общей фракции невелико в сравнении с мономерной формой. И, во-вторых, повышенное содержание олигомерной фракции CD16 связано с реализацией межклеточных взаимолействий и активирующих воздействий, осуществляемых с участием мембранных молекул, спососбных ассоциировать с молекулой CD16.

При инфекционном мононуклеозе выявлено существенное снижение уровня суммарной фракции sCD16 белка, при повышении содержания олигомерной формы этих молекул, можно сделать заключение, что у больных происходит падение соотносительного содержания мономерной формы данного белка при повышении в 1,5 раза уровня олигомерных молекул CD16. Таким образом, у больных опоясывающим лишаем и инфекционном нуклеозом изменения в содержании молекул CD16 имеют разный характер. Основное различие заключается в падении содержания мономерной формы в сравнении с нормой у больных инфекционным мононуклеозом.

У больных с цитомегаловирусной инфекцией наблюдалось повышение и уровня олигомерной формы CD16 белка и суммарной его фракции. Это показывает, что сывороточное содержание суммарной фракции молекул CD16 с высокой вероятностью повышается за счет повышения содержания олигомерной фракции. То есть, при цитомегаловирусной инфекции происходит сдвиг равновесия между мономерной и олигомерной фракциями в сторону олигомерной. Сходные изменения в отношении уровня олигомерной фракции происходят и при при других герпес-вирусных инфекциях. То есть, повышение уровня олигомерной формы растворимых молекул CD16 является общей чертой для всех исследованных вариантов герпесвирусной инфекции.

Обнаружены изменения в сывороточном содержании растворимых молекул CD16 при вирусных гепатитах В и С. При этом более выражены изменения у больных гепатитом В. На фоне повышения уровня суммарного CD16 при вирусных гепатитах В и С в первом случае преобладающей формой растворимого CD16 является олигомерная форма. В то же время при вирусном гепатите С преобладает мономерная форма. Как при вирусном гепатите В, так и при вирусном гепатите С статистически значимое повышение обнаруживается при острых формах. Выявленные изменения в сывороточном уровне растворимых молекул CD16 отражают участие различных структурных вариантов растворимых молекул CD16 в патогенезе вирусных гепатитов В и С. Вероятно, обнаруженные особенности связаны с более частых формированием благоприятных исходов вирусного гепатита В в сравнении с вирусным гепатитом С, для которого характерна более частая хронизация процесса.

Результаты, полученные нами в ходе выполнения настоящего этапа работы и ранее, положены в основу модернизация спецкурса " Молекулярная иммунология " для студентов биологического факультета ННГУ, связанная с включением тем: «Наноструктурная организация и функциональная значимость пула растворимых дифференцировочных молекул»; «Дифференциально-диагностическая и мониторинговая значимость определения растворимых дифференцировочных молекул и молекул гистосовместимости».

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