

ՀՀ ԳԱԱ «ՀԱՅԿԵՆՍԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱ» ԳԱԿ ՊՈԱԿ

**ՀՈՎԱՅԵՓՅԱՆ ՄԱՐԻՆԵ ԺՈՐԱՅԻ**

**ՀԱԿԱԿԻՐՈՒՄԱՅԻՆ ՀԱԿԱՄԱՐՄԻՆՆԵՐԻ ԿԱԶՄՈՒՄ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ  
ԻԴԻՈՏԻՊԵՐԻ ԷՔՍՊՐԵՍՍԻԱՆ ՔՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ՀԵՊԱՏԻՏ Ց ՎԻՐՈՒՄԱՅԻՆ  
ՎԱՐԱԿԻ ԺԱՄԱՆԱԿ**

Գ.00.06 - «Վիրուսաբանություն, իմունաբանություն» մասնագիտությամբ  
կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի  
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

**ՍԵՂՄԱԳԻՐ**

Երևան 2011

---

НПЦ «АРМБИОТЕХНОЛОГИЯ» НАН РА ГНКО

**ОВСЕПЯН МАРИНЕ ЖОРАЕВНА  
ЭКСПРЕССИЯ ОБЩИХ ИДИОТИПОВ В СОСТАВЕ АНТИВИРУСНЫХ  
АНТИТЕЛ ПРИ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук по специальности

03.00.06 - «Вирусология, иммунология»

Ереван – 2011

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԱՆ Ա.Բ. Ալեքսանյանի անվան համաձարակաբանության, վիրուսաբանության և բժշկական մակաբուծաբանության ԳՀԻ գիտական խորհրդի նիստում:  
Գիտական ղեկավար՝ Կ.գ.դ. Տ.Կ. Դավթյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ Կ.գ.դ. Վ.Ս. Ապրիկյան  
բ.գ.դ., պրոֆեսոր Ա.Ց. Թորոսյան

Առաջատար կազմակերպություն՝ Ս. Հերացու անվան Երևանի պետական բժշկական համալսարան:

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2011թ.նոյեմբերի 11-ին ժամը 16.00 ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ-ում գործող ՀՀ ԲՈՀ-ի 018 Մասնագիտական խորհրդի նիստում:

Հասցե՝ 0056, ք. Երևան, Գյուրջյան 14, հեռ/ֆաքս (37410) 654183

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ-ի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2011թ հոկտեմբերի 11-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար,  
Կ.գ.թ.

Գ.Ե. Ավետիսովա

---

Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета НИИ эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии им. А. Б. Алексаняна МЗ РА.

Научный руководитель:

д.б.н. Т. К. Давтян

Официальные оппоненты:

д.б.н. В. С. Априкян  
д.м.н., профессор А.Ц. Торосян

Ведущая организация: Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци.

Защита диссертации состоится 11 ноября 2011г. в 16.00 на заседании 018 Специализированного совета ВАК РА при НПЦ «Армбиотехнология» НАН РА.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НПЦ «Армбиотехнология» НАН РА.

Адрес: 0056, г. Ереван, ул. Гюрджяна 14, тел/факс (37410) 654183

Автореферат разослан 11 октября 2011г.

Ученый секретарь Специализированного совета, к.б.н.

Г.Е. Аветисова

## ԱՆԵՆԱՏՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

**Թեմայի արդիականությունը:** Հեպատիտ C վիրուսային վարակը ամբողջ աշխարհում առաջացնում է ոչ միայն առողջապահական, այլև սոցիալ-տնտեսական և հոգեբանական լուրջ խնդիրներ: Ըստ առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության տվյալների՝ ավելի քան 180 միլիոն մարդ վարակված է հեպատիտ C վիրուսային (ՀԿԿ) վարակով, որը հինգ անգամ ավելի բարձր ցուցանիշ է ՄԻԱԿ վարակվածների համեմատ [Lauer and Walker 2001]: Յուրաքանչյուր տարի ևս 3-4 միլիոն մարդ վարակվում է ՀԿԿ-ով, երկրագնդի մարդկանց 2-3 %-ը հիվանդ է ՀԿԿ վարակով, [NIH Consensus Development Conference 2002; Consensus Statement AFEF Conference 2002]: ՀԿԿ-ը պատճառ է հանդիսանում սուր հեպատիտների մոտ 20%, քրոնիկ հեպատիտների 40%, լյարդի ցիռոզի 27%, հեպատոցելուլյար կարցինոմայի 25%, լյարդի տրանսպլանտացիայի 30% և տարեկան 8000-10000 մահվան դեպքերի ԱՄՆ-ում [Perz et al. 2006; Global Burden of Hepatitis C Working Group. 2004]: Կանխատեսվում է, որ 2018թ-ին բոլոր դեպքերը կրկնապատկվելու են, սակայն չնայած իրականցվող բազմաթիվ հետազոտական աշխատանքներին, ՀԿԿ վարակի կանխարգելման համար վակցինա դեռ գոյություն չունի: Պարզաբանված չեն ՀԿԿ-ի էռադիկացիայի, վարակի պաթոգենեզի, պրոտեկտիվ իմուն պատասխանի զարգացման, վակցինոպրոֆիլակտիկայի և շատ այլ խնդիրներ:

Սուր ՀԿԿ վարակը մոտավորապես 15-30% դեպքերում ինքնալուծման է գնում, քանի որ հակավիրուսային բջջային կամ հումորալ պրոտեկտիվ իմուն պատասխանը հանգեցնում է ՀԿԿ-ի ռեպլիկացիայի ճնշման, իսկ մնացած դեպքերում՝ չնայած օրգանիզմի յուրահատուկ բջջային և հումորալ հակավիրուսային իմուն պատասխանի ձևավորմանը, սուր վարակը անցնում է քրոնիկ վիճակի: Վիրուսի պերսիստենցիան պայմանավորված է նրա մուտացիոն բարձր ընդունակությամբ և քվազիտեսակների ավելանալու ավելի մեծ արագությամբ, քան իմուն համակարգի էֆեկտոր բջիջների պատասխանի զարգացման արագությունն է: Չնայած չեզոքացնող ՀՄ-ների ինտենսիվ սինթեզին և նրանց բարձր կոնցենտրացիային, այդ ՀՄ-ները միայնակ բավարար չեն լինում կանխելու և վերացնելու ՀԿԿ վարակը, այսինքն միայն հակա-ՀԿԿ հումորալ իմուն պատասխանը արդյունավետ չէ: Քրոնիկ վարակված հիվանդների մոտ առկա չեզոքացնող, պոլիսպեցիֆիկ ՀՄ-ները խաչաձև ռեակտիվ են վիրուսի տարբեր գենոտիպերի նկատմամբ, այսինքն հնարավորություն ունեն միանալու նմանատիպ անտիգենների հետ: Հակա-ՀԿԿ տարբեր սպեցիֆիկության ՀՄ-ների կազմում առաջանում է ընդհանուր 1F7 իդիոտիպի (Id) էքսպրեսիա՝ կապպա և յամբդա թեթև շղթաների գերակայումով, որը բնորոշ է օլիգոկլոնալ B բջջային պատասխանին [Grant et al. 1996]:

Տարբեր քրոնիկ վիրուսների, այդ թվում՝ ՄԻԱԿ, ՀԿԿ և կապիկի իմունոդեֆիցիտի վիրուսի տարբեր անտիգենների դեմ առաջացած ՀՄ-ները հիմնականում հանդես են գալիս ընդհանուր, խաչաձև ռեակտիվ 1F7 Id-ով: Այսինքն, տարբեր պաթոգեններ, որոնք առաջացնում են քրոնիկ վարակ՝ հումորալ իմուն պատասխանի դեպքում իմուն ցանցից ընտրում են ընդհանուր

իդիոտիպիկ առանցքով ՀՄ-ներ, որը շեղում է ինուն համակարգին ավելի արդյունավետ պատասխաններից: Երեք տարբեր քրոնիկ պաթոգենների բազմազան պրոտեինների դեմ առաջացած ՀՄ-ների զուգահեռ խմբերում 1F7 Id-ի լայն տեղաբաշխումը ընդհանուր կապող կետ է քրոնիկ վարակների համար: Ի տարբերություն ՄԻԱԿ վարակի, սուր ՀԿՎ վարակը մոտ 15-30% դեպքերում ինքնուրույն վերանում է, իսկ մնացած դեպքերում քրոնիկ պաթոգենի հետ B1B բջիջների ընտրողական հանդիպումը բերում է 1F7 Id-ի արտահայտվածության ավելացմանը: Սակայն դեռ հասկանալի չէ, թե ինչպես է B1 B բջիջների կլոնալ դոմինանտության հաստատումը վարակի վաղ փուլում խանգարում հումորալ իմուն պատասխանի ադապտացիային ճանաչելու վիրուսի մուտանտներին և նպաստում քրոնիկ վարակի հաստատմանը: Մենք ենթադրում ենք, որ այսպիսի սահմանափակ ՀՄ-ների պատասխանը, հատկապես B1B բջջային ռեպերտուարի սառեցումը կամ իդիոտիպիկ գերակայումն է նպաստում վիրուսի իմուն փախուստին: Ուստի, համեմատելով 1F7 Id-ի արտահայտման մակարդակը հակա-ՀԿՎ ՀՄ-ների կազմում քրոնիկ վարակվածների, ապաքինվածների և կոնտրոլ խմբում՝ հնարավոր է գնահատել ՀԿՎ վարակի զարգացման և B1B բջիջների կողմից 1F7 Id-ի արտադրության զուգակցումը:

**ՀԵՏԱՋՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՊԱՏԱԿԸ ԵՎ ԽՆԴԻՐՆԵՐԸ:** Աշխատանքի նպատակն է ուսումնասիրել քրոնիկական ՀԿՎ վարակի ժամանակ ընդհանուր Id-ի արտահայտվածությունը հակավիրուսային ՀՄ-ների կազմում:

Նշված նպատակին հասնելու համար դրված են հետևյալ խնդիրները՝

1. Գնահատել ՀԿՎ-ով հիվանդների մոտ հակավիրուսային ՀՄ-ների պատասխանը տարբեր վիրուսային անտիգենների հանդեպ՝ համեմատելով վիրուսային ՌՆԹ-ի առկայության և նրա քանակության հետ
2. Հետազոտել 1F7 Id-ի էքսպրեսիան ՀԿՎ core անտիգենի հանդեպ սպեցիֆիկ ՀՄ-ների կազմում
3. Ուսումնասիրել 1F7 Id-ի էքսպրեսիան հակավիրուսային IgG և IgM դասերի ՀՄ-ներում
4. Պարզաբանել 1F7 Id-ի էքսպրեսիայի կախվածությունը վիրուսային ծանրաբեռնվածության աստիճանից, ֆիբրոզի աստիճանից և տրանսամինազների ակտիվությունից
5. Համեմատել 1F7 Id-ի էքսպրեսիան հակավիրուսային ՀՄ-ների կազմում քրոնիկ ՀԿՎ վարակի և ՀԿՎ/ՄԻԱԿ համավարակի ժամանակ

**ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԳԻՏԱԿԱՆ ՆՈՐՈՒԹՅՈՒՆ:** Առաջին անգամ պարզվել է, որ ՀԿՎ վարակվածներից 90%-ի մոտ 1F7 Id-ի մակարդակը նշանակալի բարձր է հակա-ՀԿՎ core ՀՄ-ների կազմում և շիճուկային G և M դասերի իմունոգլոբուլիններում, իսկ ՀԿՎ-ից ինքնուրույն ապաքինված անհատները ունեն 1F7 Id-ի ցածր էքսպրեսիա ինչպես հակա-ՀԿՎ core, այնպես էլ ընդհանուր G և M դասերի իմունոգլոբուլինների կազմում, այսինքն 1F7 Id-ի էքսպրեսիայի բարձր մակարդակը զուգակցվում է քրոնիկ վարակի հետ: Առաջին անգամ ցույց է տրվել, որ հակա-ՀԿՎ պատասխանը իրականանում է 1F7 Id-ը արտահայտող ՀՄ-ների միջոցով և ի պատասխան առաջնային

անտիգենային խթանման սկզբում արտահայտվում է M դասի իմունոգլոբուլինների կազմում, այնուհետև G իզոտիպում:

Առաջին անգամ պարզվել է, որ ՀՀ-ով վարակվածների շիճուկում 1F7 Id-ի մակարդակը ուղիղ համեմատական կապի մեջ է վիրուսային ծանրաբեռնվածության, լյարդի ֆիբրոզի աստիճանի հետ և հակադարձ համեմատական է շիճուկային տրանսամինազների ակտիվության հետ: ՀՀ-ի տարբեր գենոտիպերի և 1F7 Id-ի մակարդակի միջև որևէ փոխկապակցվածություն չի հայտնաբերվել:

1F7 Id-ի էքսպրեսիան հակա-ՀՀ ՀՄ-ների կազմում ՀՀ վարակվածների մոտ կորելացվում է G և M դասերի իմունոգլոբուլինների հետ, իսկ ՄԻԱԿ/ՀՀ համավարակվածների մոտ կորելացվում է միայն M իզոտիպի հետ:

Առաջին անգամ ցույց է տրվել, որ ՄԻԱԿ/ՀՀ համավարակված հիվանդների մոտ 1F7 Id-ի մակարդակը զուգակցվում է ՄԻԱԿ վարակի փուլի, ՀՀ-ով և ներերակային թմրանյութերով միջնորդավորված լյարդի ախտահարման հետ, որն էլ կորելացվում է տրանսամինազների ակտիվության և լյարդի ֆիբրոզի հետ:

**ԱՆԵՆԱՏԱՆՔԻ ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ:** Աշխատանքում ստացված տվյալները այն մասին, որ ընդհանուր 1F7 Id-ի մակարդակը հակա-ՀՀ ՀՄ-ների կազմում, ինչպես ՀՀ վարակվածների, այնպես էլ ՄԻԱԿ համավարակվածների մոտ փոխկապակցվածության մեջ է գտնվում ՀՀ քրոնիկ վարակի, ՄԻԱԿ փուլի, տրանսամինազների ակտիվության, ՀՀ-ային ծանրաբեռնվածության, ինչպես նաև լյարդի ֆիբրոզի աստիճանի հետ՝ վկայում են, որ ընդհանուր 1F7 Id-ը հանդիսանում է ՀՀ քրոնիկ վարակի բուժման էֆեկտիվության մոնիթորինգի լաբորատոր պրոգնոստիկ մարկեր:

Ընդհանուր 1F7 Id-ի արտահայտվածության որոշման հետազոտությունը կարող է հանդիսանալ մատչելի լաբորատոր պրոգնոստիկ մարկեր և օգտագործվել այն դեպքերում, երբ որ ավելի թանկարժեք և բարդ հետազոտությունները, օրինակ՝ ՀՀ-ային ծանրաբեռնվածության որոշումը, մատչելի չեն:

Տարբեր հեմոդիալիզի բաժանմունքներում ծրագրային հեմոդիալիզ ստացող հիվանդների մոտ իրականացված ՀՀ-ի տարածվածության հետազոտությունների արդյունքում ստացված տվյալների մեծ տարբերությունը, կարող է կապված լինել ՀՀ-ով վարակված հիվանդների համար հեմոդիալիզի մեքենաների առանձնացման անհրաժեշտության և բուժանձնակազմի աշխատանքի պատշաճ կազմակերպման հետ, որոնք կարող են կանխել վարակի տարածումը ծրագրային հեմոդիալիզ ստացող հիվանդների մոտ:

**ԱՏԵՆԱԽՈՍՈՒԹՅԱՆ ՆԱԽՆԱԿԱՆ ՓՈՐՁԱՔՆՆՈՒԹՅՈՒՆԸ:** Ատենախոսական աշխատանքի նախնական քննարկումը կայացել է Ա.Բ. Ալեքսանյանի անվան համաձարակաբանության, վիրուսաբանության և բժշկական մակաբուժաբանության ԳՀԻ գիտական խորհրդի 2011թ. օգոստոսի 23-ի նիստում: Աշխատանքի հիմնական դրույթները գեկուցվել են լյարդաբանական միջազգային ֆորումում 2011թ. սեպտեմբերի 2-3, ք. Երևան:

**ԱՏԵՆԱՆՈՍՈՒԹՅԱՆ ԾԱՎԱԸ ԵՎ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԸ:** Ատենախոսությունը շարադրված է հայերեն լեզվով, ընդհանուր ծավալը համակարգչային 100 էջ է, ներառյալ 19 նկարներ և 11 աղյուսակներ: Աշխատանքը կազմված է ներածությունից, վեց գլխից, եզրակացություններից, գործնական առաջարկություններից և օգտագործված գրականության ցանկից:

## **ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԲՈՎԱՆՂԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ**

### **ՆՅՈՒԹԵՐ և ՄԵԹՈՂՆԵՐ**

1865 անհատների ՀՇԿ-ի հանդեպ ընդհանուր ՀՄ-ների հայտնաբերման սկրինինգային հետազոտությունները կատարվել են իմունոքրոմատոգրաֆիկ մեթոդով (HCV rapid test, ACON): Դրական հակա-ՀՇԿ ընդհանուր ՀՄ-ներով անձանց արյան նմուշներում պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի մեթոդով իրականացվել են ՀՇԿ ՌՆԹ-ի առկայությունը և քանակությունը որոշող հետազոտություններ (HCV RNA, Monitor v2, Roche Diagnostics): Բիոքիմիական հետազոտությունները կատարվել են կոլորիմետրիկ մեթոդով: Հետազոտությունները իրականացվել են «Արաբկիր» Բժշկական Համալիր - Երեխաների և Դեռահասների Առողջության Ինստիտուտի լաբորատորիայում:

88 քրոնիկ ՀՇԿ վարակված հիվանդներ (72 տղամարդ և 13 կին), որոնց տարիքը տատանվում է 14 – 72–ի սահմաններում (միջին տարիքը 38±12.9), 42 ՄԻԱԿ և ՀՇԿ համավարակված հիվանդներ` 2 կին և 40 տղամարդ, տարիքը 22-50 սահմանում և 24 առողջ բուժաշխատողներ (կոնտրոլ խումբ) հետազոտվել են 1F7 Id-ի արտահայտվածությունը հակա-ՀՇԿ core ՀՄ-ների կազմում, G և M դասերի շիժուկային իմունոգլոբուլիններում որոշելու համար կարծր ֆազային ինունոֆերմենտային մեթոդով (Immulsion -2, Canada): 1F7 Id-ի էքսպրեսիան արտահայտվել է օպտիկական խտությամբ (OD): Հետազոտությունները իրականացվել են «Արմենիկում» ՓԲԸ Կլինիկական Կենտրոնի գիտահետազոտական լաբորատորիայում:

Վիճակագրական վերլուծություններում տարբեր խմբերի օպտիկական խտությունների միջին արժեքները համեմատվել են Սթյուդենտի թեստով, իսկ կորելյացիայի գործակիցները համեմատվել են Microsoft Excel data analysis ծրագրով:

## **ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱՐԴՅՈՒՔՆԵՐԸ**

### **ՀՇԿ վարակի շճաբանական և մոլեկուլային գենետիկ հետազոտությունների համեմատական բնութագիրը որոշ ռիսկային խմբերում**

1865 անհատների սկրինինգային հետազոտությունների արդյունքում, ՀՇԿ-ի հանդեպ ընդհանուր ՀՄ-ներ հայտնաբերվել են 126–ի մոտ, որը կազմում է մոտ 6,7% (այստեղ ընդգրկված չեն ծրագրային հեմոդիալիզ ստացող հիվանդների հետազոտությունների տվյալները) և ՀՇԿ ՌՆԹ հայտնաբերվել է դրական հակա-ՀՇԿ ընդհանուր ՀՄ-ներով անձանց 96,8% -ի մոտ:

258 ծրագրային հեմոդիալիզ ստացող հիվանդների արյան նմուշներից 110-ում հայտնաբերվել է ՀԿԿ-ի ՌՆԹ, որը կազմում է հետազոտվածների մոտ 43%-ը: Հարկ է նշել, որ տարբեր հեմոդիալիզի բաժիններում հիվանդների մոտ ՀԿԿ-ի տարածվածությունը բավականին տարբեր է: Ստորև ներկայացված են 2008 - 2009թթ. ժամանակահատվածում հինգ հեմոդիալիզի բաժանմունքներում անցկացրած հետազոտությունների տվյալները (աղյուսակ 1):

Աղյուսակ 1. ՀԿԿ ՌՆԹ-ի հայտնաբերման հաճախականությունը հեմոդիալիզի տարբեր բաժանմունքներում ծրագրային հեմոդիալիզ ստացող հիվանդների արյան նմուշներում

ՀԴ բաժիններ	Հետազոտված հիվանդների թիվը	Հետազոտության ժամանակը	ՀԿԿ ՌՆԹ դրական	%
I	62	2008.02	8	13
II	22	2008.04	8	36
III	76	2009.03	33	43
IV	32	2008.06	19	59
V	66	2009.06	42	64
Ընդհանուր	258		110	43

«Արաբկիր» Բժշկական Համալիր-Երեւանների և Դեռահասների Առողջության Ինստիտուտում 93 երկկամ փոխպատվաստած հիվանդների մոտ ՀԿԿ-ով վարակվածությունը ըստ մեր հետազոտությունների տվյալների կազմում է մոտ 8,6%:

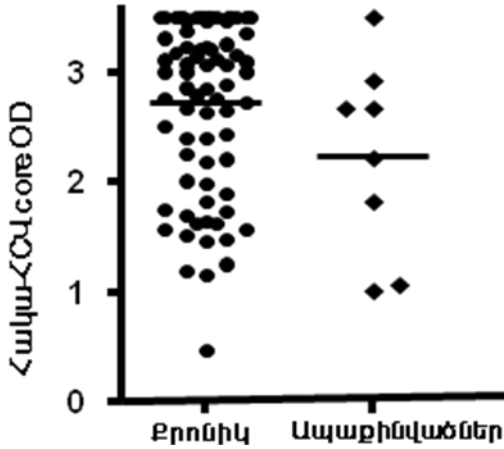
ՀԿԿ-ով վարակվելու առումով ռիսկային համարվող բաժանմունքներից ընդհանուր թվով 77 հետազոտված բուժաշխատողների մոտ, ըստ մեր հետազոտությունների տվյալների, ՀԿԿ-ի առկայությունը կազմում է մոտ 1,4%:

277 ՀԿԿ ՌՆԹ դրական արյան նմուշներում որոշվել է վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը: 2 նմուշներում (0,72%) վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը ցածր է եղել 500 ՄՄ/մլ-ից, 81 արյան նմուշներում (29,28%) եղել է մինչև 600000 ՄՄ/մլ, իսկ 194 նմուշներում (70%) մեծ է եղել 600000 ՄՄ/մլ-ից:

ՀԿԿ-ով վարակվածների 70%-ի մոտ վիրուսային բարձր ծանրաբեռնվածության տվյալները վկայում են վարակի ակտիվ փուլի մասին:

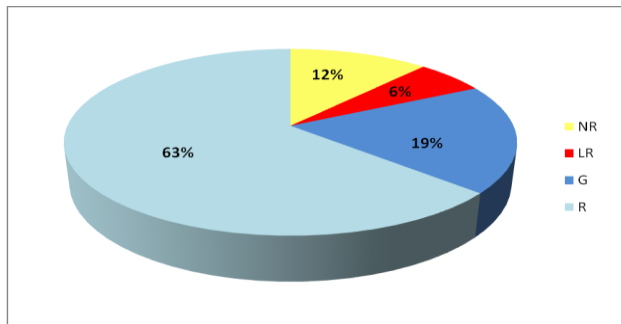
### **1F7 իդիոտիպի արտահայտվածությունը հեպատիտ C վիրուսի core անտիգենի հանդեպ սպեցիֆիկ ՀՄ-ների կազմում**

ՀԿԿ դրական արդյունքներով անհատների արյան նմուշներում հակա-ՀԿԿ core ՀՄ-ների OD-ները եղել են 0,47 – 3,5 միջակայքում (նկար 1), իսկ 1F7 Id-ի OD-ները՝ 0,007 - 3,46 (նկար 3): Ապաքինվածների մոտ հակա-ՀԿԿ core ՀՄ-ների միջին OD-ը ցածր էր համեմատած քրոնիկ վարակվածների հետ ( $2,24 \pm 0,88$  ի դեմս  $2,85 \pm 0,66$ ,  $p < 0. 01$ ): Այդ տարբերությունը մեծ չէ, քանի որ վիրուսից մաքրվելուց հետո անցել էր ոչ շատ երկար ժամանակ:



Նկար 1. Քրոնիկ հիվանդների և ապաքինվածների հակա-ՀԿԿ core ՀՄ-ների OD-ները

86 հիվանդներից 10-ի մոտ (12%) հակա-ՀԿԿ ՀՄ-ի կազմում 1F7 Id չի հայտնաբերվել (OD-ը ցածր եղել է 0,1-ից): Այս հիվանդները մեր կողմից պայմանականորեն առանձնացվել են որպես 1F7- չպատասխանողներ (NR): 5 հիվանդների մոտ (6%) հակա-ՀԿԿ ՀՄ-ի կազմում 1F7 Id-ը եղել է թույլ դրական (OD-ը մեծ է եղել 0,1-ից և փոքր 0,2-ից), սրանց առանձնացրել ենք որպես 1F7-թույլ պատասխանողներ (LR): 16 հիվանդների մոտ (19%) հակա-ՀԿԿ ՀՄ-ի կազմում 1F7-ը եղել են դրական (OD-ը մեծ է 0,2-ից և փոքր 0,7-ից), սրանց առանձնացրել ենք որպես 1F7- պատասխանողներ (Gray), իսկ մնացած 54 հիվանդների մոտ (63%) եղել է խիստ դրական (OD-ը մեծ է 0,7-ից), որոնց էլ առանձնացրել ենք որպես 1F7-ուժեղ պատասխանողներ (R) (նկար 2):

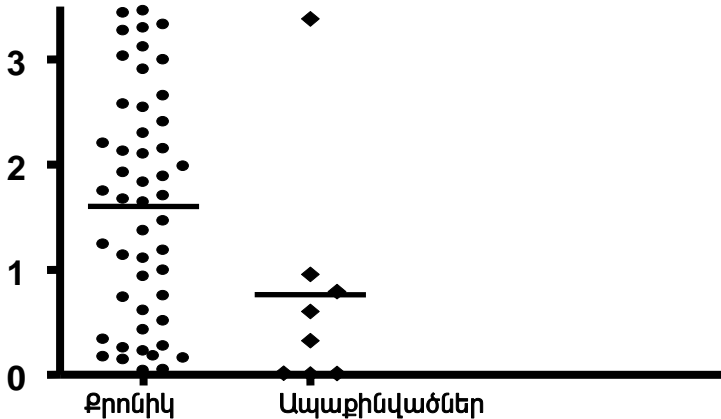


Նկար 2. 1F7 Id-ի մակարդակի հարաբերակցությունը NR, LR, Gray և R խմբերում



Ութ ՀՀ վարակից ինքնուրույն ապաքինվածների արյան նմուշներում հակա-ՀՀ core ՀՄ-ների հետազոտության արդյունքները եղել են դրական, սակայն արյան մեջ ՀՀ ՌՆԹ չի հայտնաբերվել: 1F7 Id-ի միջին մակարդակը հակա-ՀՀ ՀՄ-ների կազմում ապաքինվածների մոտ ցածր է եղել քրոնիկ վարակվածների համեմատ ( $0,76 \pm 1,12$  ի դեմս  $1,60 \pm 1,08$ ,  $p < 0.05$ ):

### 1F7 հակա-ՀՀ core OD



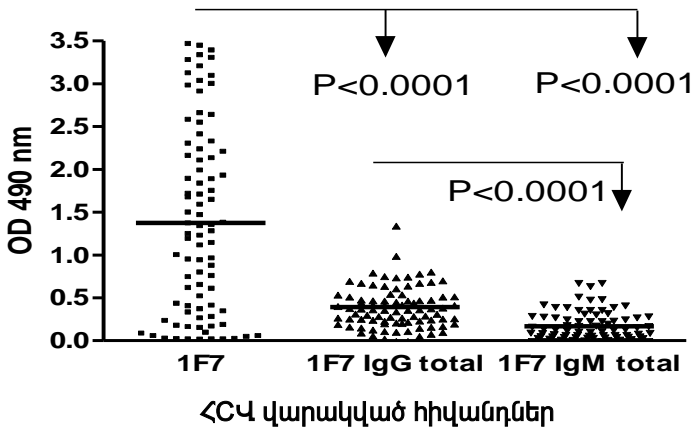
Նկար 3. Հակա-ՀՀ core ՀՄ-ների կազմում 1F7 Id-ի OD-ների տեղաբաշխումը քրոնիկ հիվանդների և ՀՀ-ից ինքնուրույն ապաքինվածների մոտ

Հակա-ՀՀ core ՀՄ-ների OD-ների և հակա-core ՀՄ-ների կազմում 1F7 Id-ի OD-ների միջև կա արտահայտված կորելյացիա, կորելյացիայի գործակիցը ( $r$ ) = 0,7,  $p < 0.01$ : Հիմնականում հակա-ՀՀ core ՀՄ-ների բարձր քանակությունը գուցակցվում է 1F7 Id-ի բարձր մակարդակի հետ, սակայն կան հիվանդներ բարձր հակա-ՀՀ core ՀՄ-ների ցուցանիշներով, սակայն 1F7 Id-ի ցածր մակարդակով: Սա ցույց է տալիս, որ 1F7 Id-ը հակա-ՀՀ core ՀՄ-ների ժառանգական հատկանիշը չէ:

Հետազոտվող հիվանդներից ՀՀ-ի գենոտիպը որոշված էր 45-ի մոտ, ընդ որում նրանցից 17-ը (37,7%) ուներ 3a գենոտիպ, 15-ը՝ (33,3 %) 1b, 4-ը՝ (8,8 %) 1a, 4-ը՝ (8,8%) 2a, 5-ը՝ (11,1%) 2a/2c: Այդ հիվանդների արյան շիժուկում հակա- ՀՀ ՀՄ-ների կազմում որոշվել է 1F7 Id-ի մակարդակը: ՀՀ-ի տարբեր գենոտիպերի և հակա-ՀՀ ՀՄ-ների կազմում 1F7 Id-ի արտահայտվածության միջև որևէ փոխկապակցվածություն չի հայտնաբերվել:

## 1F7 Id-ի էքսպրեսիան հակավիրուսային ՀՄ-ների կազմում և շիճուկային G, M դասերի իմունոգլոբուլիններում

1F7 Id-ի մակարդակը համեմատել ենք ընդհանուր շիճուկային G և M դասերի իմունոգլոբուլիններում, որպես երկրորդային տեստ պարզելու համար 1F7 Id արտահայտող ՀՄ-ների արտադրության զուգակցումը քրոնիկ վարակի հետ: 86 ՀՄ վարակվածներից 10-ի մոտ (11,6%) հակա-ՀՄ ՀՄ-ի կազմում 1F7 Id չի հայտնաբերվել (OD փոքր է 0,1-ից), 6-ը (6,97%) եղել են 1F7 բացասական շիճուկային G իմունոգլոբուլիններում և 43-ը բացասական (50%) IgM դասում: 1F7 Id-ի արտահայտվածության OD-ի արժեքները հակա-ՀՄ ՀՄ-ների կազմում, IgG և IgM ՀՄ-ներում ցույց են տրված նկար 4-ում:



Նկար 4. ՀՄ վարակվածների տեղաբաշխումը ըստ 1F7 Id-ի արտահայտվածության հակա-ՀՄ ՀՄ-ի կազմում, G և M դասերի իմունոգլոբուլիններում

1F7 Id-ի OD-ի արժեքները հակա-ՀՄ ՀՄ-ների կազմում ( $1.376 \pm 0.1174$ ) նշանակալից բարձր է IgG ( $0.3921 \pm 0.02608$ ) և IgM իմունոգլոբուլինների OD-ի արժեքներից ( $0.1683 \pm 0.01828$ ), ինչպես նաև 1F7 Id-ի արտահայտվածությունը նշանակալի բարձր է IgG իզոտիպում՝ IgM-ի համամատ: Կա նշանակալի ուղիղ կորելյացիա հակա-ՀՄ ՀՄ-ների կազմում 1F7 Id-ի արտահայտվածության և IgG ( $P=0.004$ ), IgM դասերի իմունոգլոբուլիններում արտահայտվածության միջև ( $P=0.02$ ):

1F7-ի OD-ները շիճուկային M դասի իմունոգլոբուլիններում քրոնիկ վարակվածների մոտ զգալի բարձր էր քան կոնտրոլ խմբում ( $0,17 \pm 0,15$ , ի դեմս  $0,08 \pm 0,02$ ,  $p < 0.001$ ) և ապաքինվածների մոտ ( $0,05 \pm 0,03$ ,  $p < 0.02$ , նկ.9 b): Միջին 1F7 OD-ը IgG դասում զգալի ցածր էր կոնտրոլ խմբում ( $0,14 \pm 0,02$ ,  $p <$

0.00001) և ապաքինվածների մոտ ( $0,21 \pm 0,04$ ,  $p = 0.02$ ), քան քրոնիկ վարակվածների մոտ ( $0,39 \pm 0,26$ ): Այս տվյալները ցույց են տալիս, որ 1F7 Id-ի արտահայտվածությունը շիճուկային G և M դասերի իմունոգլոբուլիններում ՀԿՎ քրոնիկ վարակվածների մոտ բարձր է համեմատած ՀԿՎ-ից ապաքինվածների և կոնտրոլ խմբի հետ:

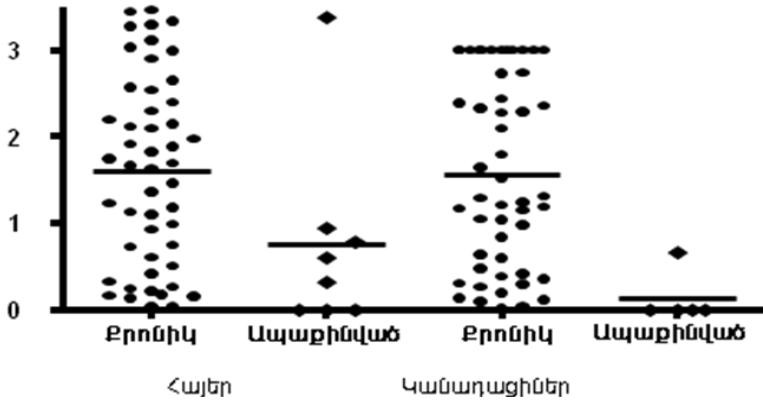
### **Հակա-հեպատիտ C ՀՄ-ների կազմում 1F7 Id-ի արտահայտվածության համեմատությունը հայկական և կանադական խմբերում**

85 հայ և 56 կանադացի քրոնիկ ՀԿՎ վարակով անհատների արյան նմուշների հետազոտության արդյունքները հետևյալ ենք: Հայկական արյան նմուշներում հակա-ՀԿՎ OD-ները եղել են  $0,47 - 3,5$ , իսկ կանադական նմուշներից 54-ում հակա-ՀԿՎ OD-ը եղել է  $0,9 - 2,6$ : Կանադական երկու նմուշներում, որոնք ինքնուրույն ապաքինվել էին ավելի քան 20 տարի առաջ, հակա-ՀԿՎ core ՀՄ-ները եղել են բացասական, բայց ՀԿՎ-ի առկայությունը հաստատվել էր հակա-ՀԿՎ NS 3, 4 և 5 ՀՄ-ների հայտնաբերումով:

5 կանադական և 8 հայկական նմուշներում ՀԿՎ ՌՆԹ-ի արդյունքները եղել են բացասական, այսինքն հիվանդները եղել են ինքնուրույն ապաքինվածներ: Կանադացի ապաքինվածների մոտ հակա-ՀԿՎ core ՀՄ-ների միջին OD-ը նշանակալի ցածր էր համեմատած քրոնիկ վարակվածների հետ ( $0,73 \pm 0,75$  ի դեմս  $1,90 \pm 0,52$ ,  $p < 0.01$ ) և շատ աննշան տարբերություն է եղել հայկական խմբում ( $2,24 \pm 0,88$  ի դեմս  $2,85 \pm 0,66$ ,  $p < 0.01$ ):

1F7 Id-ի միջին մակարդակը հակա-ՀԿՎ ՀՄ-ների կազմում ապաքինվածների մոտ ցածր է եղել քրոնիկ վարակվածների համեմատ, (կանադացիների մոտ  $0,15 \pm 0,29$  ի դեմս  $1,71 \pm 1,05$ ,  $p < 0.001$ ; հայերի մոտ  $0,76 \pm 1,12$  ի դեմս  $1,60 \pm 1,08$ ,  $p < 0.05$ ): Այսպիսով, երկու խմբերում էլ հակա-ՀԿՎ ՀՄ-ների կազմում 1F7 Id-ի մակարդակի նշանակալի տարբերություններ կան ապաքինվածների և քրոնիկ վարակվածների միջև: Կանադական խմբում ապաքինվածները քրոնիկ վարակվածների համեմատ ունեն հակա-ՀԿՎ ՀՄ-ների ավելի ցածր միջին մակարդակ՝ համեմատած հայկական խմբի հետ: Սա հավանաբար կապված է այն բանի հետ, որ կանադական ինքնուրույն ապաքինվածների մոտ ապաքինվելուց հետո անցած ժամանակը ավելի երկար է, քանի որ կանադացիներից հինգից երեքի մոտ ՀԿՎ ՌՆԹ բացասական արդյունքից անցել էր ավելի քան 20 տարի, մինչդեռ ութ հայ ապաքինվածների մոտ այդ ժամանակը հարաբերականորեն ավելի կարճ է:

## 1F7 հակա-ՀԿԿ core OD



Նկար 5. Հայ և կանադացի քրոնիկ ՀԿԿ վարակված և վարակից ապաքինված անհատների պլազմայում 1F7 Id արտահայտող հակա-ՀԿԿ core ՀՄ-ների OD-ի համեմատությունը

Կանադացի ՀԿԿ ինքնամաքրվածները ունեն միջին ցածր հակա-ՀԿԿ core ՀՄ-ների OD, քան քրոնիկ վարակվածները և հիմնականում բարձր հակա-ՀԿԿ core ՀՄ-ների բարձր քանակությունը զուգակցվում է 1F7 Id-ի բարձր մակարդակի հետ: Եվ կանադական, և հայկական խմբերում հակա-ՀԿԿ core ՀՄ-ների OD-ի և հակա-core ՀՄ-ների կազմում 1F7 Id-ի OD-ի միջև կա արտահայտված կորելյացիա: Հայկական նմուշներում կորելյացիայի գործակիցը ( $r = 0,7$ ,  $p < 0,01$ , կանադական նմուշներում  $r = 0,79$ ,  $p < 0,01$ : Սակայն երկու խմբերում էլ կան անհատներ, որոնք ունեն բարձր հակա-ՀԿԿ core ՀՄ-ներ 1F7 Id-ի ցածր մակարդակով: Սա ցույց է տալիս, որ 1F7 Id-ին հակա-ՀԿԿ core ՀՄ-ների ժառանգական հատկանիշ չէ: Ապաքինվածների մոտ քրոնիկ վարակվածների համեմատ 1F7 Id-ի ավելի ցածր միջին մակարդակը կարող է մասնակիորեն կապված լինել հակա-ՀԿԿ core ՀՄ-ների ցածր քանակության հետ:

Հայկական նմուշներում 1F7 OD-ի մակարդակը ընդհանուր M դասի իմունոգլոբուլիններում քրոնիկ վարակվածների մոտ զգալի բարձր էր քան կոնտրոլ խմբում ( $0,17 \pm 0,15$ , ի դեմս  $0,08 \pm 0,02$ ,  $p < 0,001$ ) և ապաքինվածների մոտ ( $0,05 \pm 0,03$ ,  $p < 0,02$ ): Միջին 1F7 OD-ը շիճուկային IgG ՀՄ-ներում զգալի ցածր էր կոնտրոլ խմբում ( $0,14 \pm 0,02$ ,  $p < 0,00001$ ) և ապաքինվածների մոտ ( $0,21 \pm 0,04$ ,  $p = 0,02$ ), քան քրոնիկ վարակվածների մոտ ( $0,39 \pm 0,26$ ):

Կանադական նմուշների համար միջին 1F7 Id-ի մակարդակը շիճուկային G իմունոգլոբուլիններում նշանակալի ցածր էր կոնտրոլ խմբում ( $0,18 \pm 0,16$ ,  $p < 0,000001$ ) և ապաքինվածների մոտ ( $0,27 \pm 0,25$ ,  $p < 0,02$ ) քան քրոնիկ

վարակվածների մոտ ( $0,56 \pm 0,25$ ): Այս տվյալները ցույց են տալիս, որ ՀԿ քրոնիկ վարակվածների մոտ 1F7 Id-ի մակարդակը շիճուկային G և M իմունոգլոբուլիններում բարձր է համեմատած ՀԿ-ից ապաքինվածների և կոնտրոլ խմբի հետ: Կանադական նմուշներում միջին 1F7 OD-ը ավելի ցածր էր կոնտրոլ խմբում ( $0,20 \pm 0,15$ ,  $p < 0,02$ ), քան քրոնիկ վարակվածների մոտ ( $0,31 \pm 0,22$ , նկ.10Ա), սակայն նշանակալի տարբերություն չկար ապաքինվածների ( $0,22 \pm 0,21$ ) և կոնտրոլ խմբի միջև:

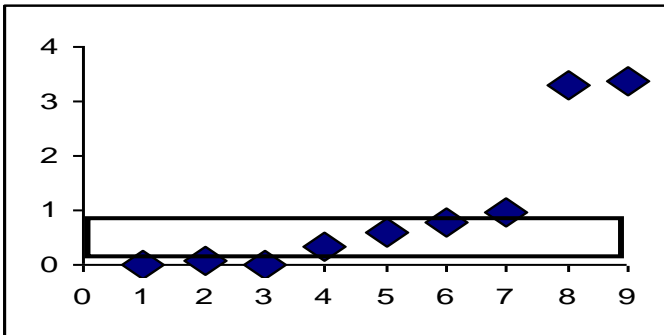
Հայկական նմուշներում 1F7 OD-ը շիճուկային M իմունոգլոբուլիններում քրոնիկ վարակվածների մոտ զգալի բարձր էր քան կոնտրոլ խմբում ( $0,17 \pm 0,15$ , ի դեմս  $0,08 \pm 0,02$ ,  $p < 0,001$ ) և ապաքինվածների մոտ ( $0,05 \pm 0,03$ ,  $p < 0,02$ ): Միջին 1F7 OD-ը շիճուկային G իմունոգլոբուլիններում զգալի ցածր էր կոնտրոլ խմբում ( $0,14 \pm 0,02$ ,  $p < 0,00001$ ) և ապաքինվածների մոտ ( $0,21 \pm 0,04$ ,  $p = 0,02$ ), քան քրոնիկ վարակվածների մոտ ( $0,39 \pm 0,26$ ):

Այս տվյալները ցույց են տալիս, որ 1F7 Id-ի մակարդակը շիճուկային G և M դասերի իմունոգլոբուլիններում ՀԿ քրոնիկ վարակվածների մոտ բարձր է համեմատած ՀԿ վարակից ապաքինվածների և կոնտրոլ խմբի հետ: Կանադացի ՀԿ ապաքինվածները ունեն միջին ցածր հակա-ՀԿ core ՀU-ների OD, քան քրոնիկ վարակվածները: Հիմնականում հակա-ՀԿ core ՀU-ների բարձր քանակությունը զուգակցվում է 1F7 Id-ի բարձր մակարդակի հետ:

**1F7 իդիոտիպի արտահայտվածության կախվածությունը վիրուսային ծանրաբեռնվածության աստիճանից, լյարդի ֆիբրոզի աստիճանից և տրանսամինազների ակտիվությունից**

Պայմանականորեն 1F7 NR, LR, Gray և R չորս տարբեր խմբերի բաժանած հիվանդների մոտ համեմատել ենք, թե ինչպես են այդ խմբերը տարբերվում վիրուսոլոգիական և կենսաքիմիական տվյալներով:

ՀԿ վարակված 9 հիվանդներից, որոնց վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը ցածր է եղել 600 ՄՄ/ մլ-ից, 7-ը ունեին նաև 1F7-ի ցածր մակարդակ(նկար 6Ա): Հետաքրքիր է, որ նշված 7 հիվանդներից 5-ը եղել են 1F7-բացասական և 2-ը 1F7-դրական: Սյուս կողմից էլ՝ 7 վիրուսոլոգիապես չպատասխանողների մեջ միայն մեկն է եղել 1F7 - բացասական (նկար 6Բ):



Ա



1F7 NR, Gray և R խմբերում վիրուսային ծանրաբեռնվածության հետազոտության արդյունքները ցույց են տալիս, որ 1F7 NR խմբում վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը նշանակալից ցածր է 1F7 Gray և 1F7 R խմբերի համեմատ, իսկ 1F7 Gray խմբում նշանակալից ցածր է 1F7 R խմբի համեմատ (նկար 7):

Նշված խմբերում շիճուկային ULS-ի և AUS-ի մակարդակների վերաբերյալ ստացել ենք հետևյալ տվյալները՝ ULS-ի միջին մակարդակը 1F7 NR խմբում նշանակալից ցածր է 1F7 LR և R խմբերի համեմատ ( $77,4 \pm 21,1$  Մ/լ և  $59,1 \pm 12,5$  Մ/լ): 1F7 LR և Gray խմբերում ULS-ի միջին մակարդակների տարբերությունը նշանակալից չէ 1F7 R խմբի համեմատ ( $48,6 \pm 3,6$  Մ/լ), սակայն ULS-ի մակարդակը նշանակալից տարբեր է 1F7 LR և Gray խմբերում ( $Pt < 0,0001$ ):

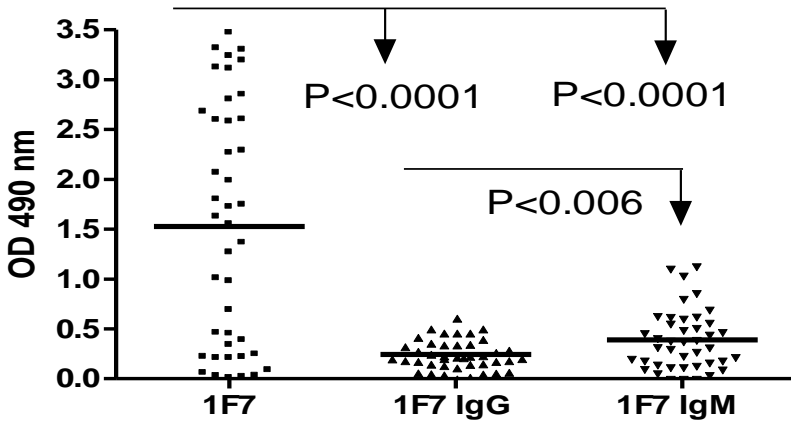
Մենք ստացել ենք նմանատիպ տվյալներ AUS-ի մակարդակի համար: AUS-ի մակարդակը բարձր է 1F7 LR խմբում ( $94,4 \pm 28,9$  Մ/լ,  $Pw = 0,04$ ), Gray խմբում ( $81,7 \pm 15,1$  Մ/լ,  $Pw = 0,05$ ) և R խմբում ( $81,6 \pm 8,2$  Մ/լ,  $Pw = 0,02$ ) համեմատած՝ 1F7 NR-ի հետ ( $54,1 \pm 18,0$  Մ/լ), տարբերությունը չկար 1F7 Gray և 1F7 R խմբերում:

Ըստ մեր հետազոտական տվյալների՝ լյարդի ֆիբրոզի աստիճանը նշանակալի բարձր էր 1F7 LR ( $1,69 \pm 0,2$ ,  $Pt = 0,02$ ), 1F7 R ( $2,0 \pm 1,15$   $Pt = 0,05$ ) և 1F7 Gray խմբերում ( $1,71 \pm 0,03$   $Pt = 0,05$ ), համեմատած 1F7 NR ( $0,75 \pm 0,3$ ) հիվանդների հետ: Ալկոհոլ, ներերակային դեղամիջոցներ օգտագործող, հեպատիտ B մակերեսային անտիգեն ունեցող կամ հեպատիտ B core դրական անհատների մոտ ոչ մի տարբերություններ չեն հայտնաբերվել:

### **1F7 իդիոտիպի արտահայտվածությունը հակավիրուսային հակամարմինների կազմում ՄԻԱԿ համավարակի ժամանակ**

42 ՄԻԱԿ համավարակված հիվանդներից 6-ը (14,2%) եղել են 1F7 բացասական (OD-ը փոքր է 0,1-ից) և հակա-ՀԿԿ դրական, այսինքն 1F7 չպատասխանողներ (NR): 10-ը (23,8%) եղել են 1F7 թույլ դրական (OD-ը մեծ է 0,1-ից և փոքր 0,7-ից), այսինքն 1F7 թույլ պատասխանողներ (LR): Մնացած 26 - րը (62 %) եղել են 1F7 դրական (OD-ը մեծ է 0,7-ից) կամ 1F7 պատասխանողներ (R):

42 ՄԻԱԿ համավարակված հիվանդներից 6-ը (14,2%) եղել են 1F7 բացասական (OD-ը փոքր է 0,1-ից), 6-ը (14,2%) եղել են 1F7 բացասական շիճուկային G և 4-ը (9,5%) եղել են բացասական M իմունոգլոբուլիններում: 1F7 Id-ի արտահայտվածության OD-ի արժեքները հակավիրուսային ՀՄ-ի կազմում, շիճուկային G և M դասերի իմունոգլոբուլիններում ցույց են տրված նկար 8-ում:



ՄԻԱԿ / ՀԿԿ համավարակված հիվանդներ (n=42)

Նկար 8. ՄԻԱԿ համավարակված հիվանդների տեղաբաշխումը ըստ 1F7 Id մակարդակի հակա-ՀԿԿ ՀՄ-ների կազմում, շիճուկային G և M դասերի իմունոգլոբուլիններում

Հակա-ՀԿԿ ՀՄ-ների կազմում 1F7 Id-ի OD-ն ( $1.528 \pm 0.1851$ ) նշանակալի ցածր է IgG դասում ( $0.2447 \pm 0.02313$ ) IgM դասի իմունոգլոբուլինների ( $0.3903 \pm 0.04618$ ) OD-ի համեմատ: Պետք նշել, որ ի տարբերություն ՀԿԿ-ով վարակվածների՝ ՄԻԱԿ համավարակվածների մոտ 1F7 Id-ի արտահայտվածությունը նշանակալի բարձր է IgM-ում՝ IgG իզոտիպի համեմատ: Նշանակալի կորելյացիա չկա նաև հակա-ՀԿԿ ՀՄ-ների կազմում 1F7 Id-ի արտահայտվածության և G և M դասերի իմունոգլոբուլիններում, ինչպես նաև հակա-ՀԿԿ ՀՄ-ների կազմում 1F7 Id-ի և ընդհանուր M դասի իմունոգլոբուլինների միջև:

ՀԿԿ վարակված, ՄԻԱԿ համավարակված հիվանդների 1F7 Id-ի մակարդակը շիճուկային IgG և IgM դասերում ցուցանիչները համեմատվել են կոնտրոլ խմբի հետ: 24 առողջ անհատներից 10-ը (41,6%) եղել են 1F7 բացասական IgG դասում (OD-ը փոքր է 0,1-ից), 16-ը (66,6%) 1F7 բացասական IgM-ում:

1F7 Id-ի արտահայտման մակարդակները ընդհանուր հակա-ՀԿԿ ՀՄ-ների կազմում, ինչպես նաև շիճուկային G և M դասերի իմունոգլոբուլիններում բարձր են ՀԿԿ վարակվածների և ՄԻԱԿ համավարակվածների մոտ կոնտրոլ խմբի համեմատ:

1F7 Id-ի մակարդակը ընդհանուր IgG դասում ՀԿԿ վարակվածների մոտ բարձր են ՄԻԱԿ համավարակվածների համեմատ, սակայն ընդհանուր IgM



դասում նշանակալի բարձր են ՄԻԱՎ համավարակվածների մոտ ՀՇԿ վարակվածների համեմատ: Այսպիսով, ՄԻԱՎ համավարակվածների մոտ հայտնաբերվում է 1F7 Id-ի բարձր մակարդակ ընդհանուր M դասի իմունոգլոբուլիններում:

Համեմատել ենք, թե ինչպես են այդ 1F7 NR, LR և R խմբերը տարբերվում դեմոգրաֆիկ և կլինիկական տվյալներով: Համաձայն CDC ՄԻԱՎ/ՁԻԱՀ դասակարգման բոլոր 6 1F7 NR հիվանդները եղել են B ստադիայում, սակայն այդ ստադիաները նշանակալի տարբեր են 1F7 LR և R խմբերի հիվանդների մոտ ( $P_i < 0.0001$ ): Ընդհանուր բիլիռուբինի կոնցենտրացիան 1F7 LR ( $18,5 \pm 2,4$  գ/լ) խմբի նշանակալի բարձր է NR խմբի ( $8,6 \pm 1,4$  գ/լ;  $P_w = 0.05$ ) և 1F7 R խմբի ( $8,7 \pm 0,7$  գ/լ;  $P_i = 0.002$ ) համեմատ: ԱՆS-ի շիճուկային մակարդակը 1F7 NR հիվանդների մոտ ( $40,5 \pm 8,3$  Մ/լ) նշանակալի ցածր է ( $P_i = 0.04$  և  $P_w = 0.004$ , համապատասխանաբար) քան 1F7 LR և R խմբերում: 1F7 LR խմբում ԱՆS-ի մակարդակը ( $137,5 \pm 33,6$  Մ/լ) նշանակալի բարձր է 1F7 R խմբում ( $90,1 \pm 13,6$  Մ/լ;  $P_i = 0.05$ ): Նշված խմբերում նմանատիպ տարբերություններ են եղել ԱՍՏ-ի արժեքների վերաբերյալ՝ 1F7 LR խմբում ( $152,7 \pm 44,1$  Մ/լ), 1F7 NR խմբում ( $57,8 \pm 21,8$  Մ/լ;  $P_i = 0.05$ ) և 1F7 R խմբում ( $68,5 \pm 10,4$  Մ/լ;  $P_i = 0.01$ ): Տարբերություններ չկան 1F7 NR և 1F7 R խմբերի ԱՍՏ-ի մակարդակների միջև: Լյարդի ֆիբրոզի աստիճանը նշանակալի բարձր է 1F7 LR (100%;  $P_i = 0.04$ ) և 1F7 R (81%;  $P_i = 0.01$ ) խմբերում՝ 1F7 NR-ի համեմատ (33,3%): Ներերակային թմրամուկների թիվը բարձր է 1F7 LR (100%;  $P_i < 0.0001$ ) և 1F7 R (88,9%;  $P_i = 0.001$ ) խմբերում՝ 1F7 NR համեմատ (33,3%): Ալկոհոլի օգտագործման առումով խմբերի միջև տարբերություններ չեն եղել: HBsAg դրական հիվանդները գերակշռել են 1F7 NR խմբում (67%), որը նշանակալի բարձր է 1F7 LR (20%) և R (18,5%) խմբերի համեմատ ( $P_i = 0.05$  և  $P_i = 0.01$ , համապատասխանաբար):

## ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Սկրինինգային հետազոտությունների արդյունքները ցույց տվեցին, որ ՀՇԿ ՌՆԹ հայտնաբերվել է հակա-ՀՇԿ ՀՄ-ների դրական արդյունքներով անձանց 98,6%-ի մոտ, ընդ որում հետազոտվածների 70%-ը ուներ վիրուսային բարձր ծանրաբեռնվածություն, ինչը վկայում է վարակի ակտիվ փուլի մասին:
2. ՀՇԿ վարակվածներից 90%-ի մոտ 1F7 Id-ի մակարդակը նշանակալի բարձր է հակա-ՀՇԿ core ՀՄ-ների կազմում, իսկ ՀՇԿ-ից ինքնուրույն ապաքինված անհատները ունեն 1F7 Id-ի ցածր էքսպրեսիա ինչպես հակա-ՀՇԿ core, այնպես էլ շիճուկային G և M դասերի իմունոգլոբուլինների կազմում, այսինքն 1F7 Id-ի արտահայտման բարձր մակարդակը զուգակցվում է քրոնիկ վարակի հետ:
3. Հակա-ՀՇԿ պատասխանը իրականանում է 1F7 Id-ը արտահայտող ՀՄ-ների միջոցով և ի պատասխան առաջնային անտիգենային խթանման սկզբում արտահայտվում է M դասի իմունոգլոբուլինների կազմում, այնուհետև IgG իզոտիպում:

4. ՀՀ-ով վարակվածների շիճուկում 1F7 Id-ի մակարդակը ուղիղ համեմատական կապի մեջ է վիրուսային ծանրաբեռնվածության, լյարդի ֆիբրոզի աստիճանի հետ և հակադարձ համեմատական է շիճուկային տրանսամինազների ակտիվության հետ: ՀՀ-ի տարբեր գենոտիպերի և 1F7 Id-ի մակարդակի միջև որևէ փոխկապակցվածություն չի հայտնաբերվել:
5. 1F7 Id-ի էքսպրեսիան հակա-ՀՀ ՀՄ-ների կազմում ՀՀ վարակվածների մոտ կորելացվում է G և M դասերի իմունոգլոբուլինների հետ, իսկ ՄԻԱՎ համավարակվածների մոտ կորելացվում է միայն IgM իզոտիպի հետ:
6. ՄԻԱՎ համավարակված հիվանդների մոտ 1F7 Id-ի մակարդակը զուգակցվում է ՄԻԱՎ վարակի փուլի, ՀՀ-ով և ներերակային թմրանյութերով միջնորդավորված լյարդի ախտահարման հետ, որն էլ կորելացվում է տրանսամինազների ակտիվության և լյարդի ֆիբրոզի հետ:

### **Ատենախոսության թեմայով հրապարակված աշխատանքների ցանկը**

1. Davtyan T., Hovsepyan M., Mkhitarian L., Hakobyan G., Brazil A., Baret L., Hirsch G., Peltekian K. and Grant M. The 1F7 Idiotype is selectively expressed on CD5+ B cells and elevated in chronic hepatitis C virus infection. // Immunology and Cell Biology (2009), N 87, p. 457-463
2. Հովսեփյան Մ.ժ. Հեպատիտ C վիրուսային վարակի շճաբանական և մոլեկուլային գենետիկ հետազոտությունների համեմատական բնութագիրը որոշ շիճուկային խմբերում: // Հայաստանի Բժշկագիտություն (2010), N 3, էջ 82-89
3. Դավթյան Տ.Կ., Հովսեփյան Մ.ժ. Հեպատիտ C վիրուսի հանդեպ հակամարմիններում 1F7 իդիոտիպի արտահայտվածության փոխկապակցվածությունը վիրուսային ծանրաբեռնվածության և շիճուկային ամինոտրանսֆերազների հետ: // Հայաստանի Բժշկագիտություն (2011), N 1, էջ 44-52
4. Овсеян М. Корреляция уровня идиотипа 1F7 с вирусной нагрузкой у больных с хроническим вирусным гепатитом С. // Международный Гепатологический Форум 2011, Ереван, Кровь N2 (12), стр. 65
5. Hovsepyan M. 1F7 Cross-reactive Idiotype Expression on Antiviral Antibodies in Chronic Hepatitis C Virus Infection. // International Hepatological Forum 2011, Yerevan, Blood N2 (12), p. 73

**ЭКСПРЕССИЯ ИДИОТИПА 1F7 В СОСТАВЕ АНТИВИРУСНЫХ АНТИТЕЛ  
ПРИ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С**

**РЕЗЮМЕ**

**Ключевые слова:** вирус гепатита С, вирус иммунодефицита человека, вирусная инфекция, антивирусные антитела, общие идиотипы антител, идиотип 1F7, иммуноглобулины классов G и M, сывороточные трансаминазы, вирусная нагрузка.

Изучение новых прогностических маркеров хронического вирусного гепатита С (HCV) является актуальной проблемой современной медицины, что связано с широкой распространенностью, ростом инфицирования, высокой хронизацией и большой частотой осложнений заболевания. В 20-30% случаев острая HCV инфекция разрешается самостоятельно, а в остальных случаях, несмотря на формирование протективного специфического клеточного или гуморального иммунного ответа, болезнь переходит в хроническую стадию. Персистенция вируса обусловлена высокой скоростью мутирования и накоплением квазивидов вируса, что многократно превышает темпы индукции специфического антивирусного ответа эффекторных клеток иммунной системы.

Появление общих, перекрестно реактивных идиотипов характерно для некоторых аутоиммунных заболеваний и хронических инфекций, таких как ВИЧ, HCV, вирус иммунодефицита обезьян и др. Экспрессия общего идиотипа 1F7 в анти-HCV антителах разной специфичности с преобладанием к/л легких цепей иммуноглобулинов характерна для олигоклонального B клеточного иммунного ответа. Такой ограниченный ответ антител – “заморозка” В клеточного репертуара или “идиотипная” доминантность способствует иммунологическому побегу вируса, а также прогрессированию заболевания. Следовательно, изучение уровня экспрессии общего идиотипа 1F7 в составе анти-HCV антител может способствовать разработке новых прогностических методов диагностики, лечения и профилактики хронической HCV инфекции.

Были проведены скрининговые исследования у 1865 условно здоровых индивидуумов, 258 больных на программном гемодиализе, 77 медработников, 88 больных с хроническим гепатитом С и 42 больных с ВИЧ коинфекцией. Скрининговые исследования для обнаружения общих HCV антител проводились с использованием иммунохроматографических экспресс тест-систем. Качественное и количественное определение РНК HCV проводилось методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией вирусной РНК. Проводились также общепринятые биохимические, гематологические и клинические исследования. Уровень экспрессии 1F7 антивирусных антител, а также экспрессия 1F7 в сывороточных иммуноглобулинах классов G и M определялся методом иммуноферментного анализа.

Результаты проведенных исследований показали, что 70% HCV инфицированных больных имеют высокую вирусную нагрузку, что может свидетельствовать о высоком уровне репликации вируса.

У 90% обследованных больных обнаружен высокий уровень экспрессии идиотипа 1F7, как в составе анти-HCV core антител, так и сывороточных иммуноглобулинов классов G и M.

Уровень экспрессии идиотипа 1F7 в антивирусных антител коррелируется с уровнем экспрессии идиотипа 1F7 в сывороточных иммуноглобулинов классов G и M у больных с хроническим гепатитом С.

Уровень экспрессии идиотипа 1F7 в составе анти-HCV core антител и сывороточных иммуноглобулинов классов G и M достоверно повышено у больных с высоким уровнем РНК вируса гепатита С по сравнению с больными с низкой вирусной нагрузкой.

У ВИЧ коинфицированных больных уровень экспрессии идиотипа 1F7 в составе анти-HCV core антител коррелируется с экспрессией этого идиотипа в IgM.

Уровень экспрессии идиотипа 1F7 у больных с хроническим гепатитом С коррелируется с вирусной нагрузкой и фиброзом печени и обратно коррелируется с активностью сывороточных трансаминаз.

У ВИЧ коинфицированных больных повышенная экспрессия идиотипа 1F7 ассоциирована со стадией ВИЧ-инфекции, но не обнаружена корреляция уровня экспрессии идиотипа 1F7 с активностью трансаминаз и фиброзом печени.

Полученные в настоящей работе данные свидетельствуют о том, что определение уровня экспрессии общего идиотипа 1F7 в составе антивирусных антител и сывороточных иммуноглобулинов классов M и G может служить информативным прогностическим маркером для мониторинга эффективности лечения и прогрессии заболевания у больных гепатитом С.

## **Hovsepyan Marine**

### **Expression of Common Idiotypes on Antiviral Antibodies in Chronic Hepatitis C Virus Infection**

#### **SUMMURY**

**Key words:** hepatitis C virus, human immunodeficiency virus, viral infection, antiviral, antibodies, common idiotypes, 1F7 idiotypе, immunoglobulin G and M, serum transaminase, viral load.

Investigation of new prognostic markers of chronic hepatitis C virus (HCV) infection is an actual problem in contemporary medicine, which is connected with its high and increasing prevalence, with high risk of developing a chronic infection, and with high risk of diseases complications. Approximately 20-30% of acute HCV infections resolve spontaneously, while in other cases, when there is no treatment despite the specific antiviral cellular and humoral protective immune response formation, the disease takes a chronic course. The viral persistence is due to its high mutation rate and more speedy increase of

quasispecies, which many times exceeds the speed of the response of effector cells of the immune system.

Common, cross-reactive idiotypes (Id) are typical for some autoimmune diseases and chronic infections such as human immunodeficiency virus (HIV), HCV, simian immune deficiency virus, etc. Expression of common 1F7 Id with dominance of  $\kappa/\lambda$  immunoglobulin light chain on different specificities of anti-HCV antibodies is characteristic of oligoclonal B cell response. Such limited antibody response, i.e. B cells repertoire freeze or idiotypic dominance favours immune escape of HCV and progression of the chronic infection. Therefore, investigation of 1F7 Id expression level on anti-HCV antibodies in individuals who spontaneously cleared HCV infection, in individuals chronically infected with HCV and in patients with HIV co-infection could contribute to elaboration of new prognostic methods of diagnostics, treatment and prevention of HCV chronic infection.

Screening tests have been performed to 1865 relatively healthy individuals, 258 hemodialysis patients, 77 health care workers, 88 HCV chronically infected individuals, 42 HIV/HCV co-infected patients in our study. For the detection of total anti-HCV antibodies rapid tests have been used based on chromatographic immunoassay. For the detection of HCV RNA and viral load determinations the reverse transcriptase polymerase chain reaction (PCR) method has been used. Determination of 1F7 Id expression level on anti-HCV core antibodies and serum immunoglobulins G and M has been performed by the ELISA method. Routine biochemical, hematological and clinical investigations have been performed, as well.

The results of our study suggested that 70% of HCV infected patients have high level of viral load, which shows high rate of viral replication.

1F7 Id expression level was prominent both on anti-HCV core antibodies and serum M, G immunoglobulins in 90% patients.

1F7 Id expression level on anti-HCV antibodies is correlated with 1F7 Id expression level on both M, G classes of immunoglobulins in HCV infected patients.

1F Id 7 expression level is remarkable high both on anti-HCV core antibodies and M, G classes of immunoglobulins in patients with high level of viral RNA load, in contrast to patients with low level of viral load.

1F7 Id expression level on anti-HCV core antibodies is correlated with the expression of the same idiootype on M class of immunoglobulins in HIV co-infected patients.

1F7 Id expression level on anti-HCV antibodies is correlated with the viral load and liver fibrosis and reversely correlated with serum levels of transaminases in the HCV-infected group.

High 1F7 Id expression level is associated with the stage of HIV infection, but the correlation has not been detected with the serum levels of transaminases and the degree of liver fibrosis in HIV co-infected patients.

The results of this study suggest that the determination of 1F7 Id expression level on anti-HCV antibodies and serum immunoglobulins G and M can be a reliable prognostic marker for the monitoring of effectiveness of the treatment and the progression of HCV infection.