

## БЕЛОК CORE+1/F ВИРУСА ГЕПАТИТА С – ВОЗМОЖНЫЙ ФАКТОР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

© 2018 г. Е. В. Личная<sup>1\*</sup>, М. А. Белопольская<sup>2,3</sup>, В. А. Ковалева<sup>4</sup>,  
Е. В. Эсауленко<sup>1</sup>, О. В. Калинина<sup>1,5,6</sup>

\*E-mail: evlichnaia@gmail.com

<sup>1</sup>ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>СПбГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>6</sup>Санкт-Петербургский государственный технологический институт «Технический университет», Санкт-Петербург, Россия

В работе представлены результаты исследования 105 образцов сыворотки крови больных ХГС, инфицированных субтипами вируса гепатита С (ВГС) 1b и 3a, на наличие антител к белку core+1/F. Полученные данные свидетельствуют об экспрессии белка core+1/F ВГС в ходе естественного течения гепатита С (ГС). Антитела к белку core+1/F ВГС определялись в образцах сыворотки крови больных хроническим гепатитом С (ХГС) независимо от степени выраженности фиброза и субтипа ВГС.

**Ключевые слова:** вирус гепатита С, хронический гепатит С, цирроз печени, белок core+1/F, ИФА

DOI: 10.31857/S102872210002640-9

### Авторы:

**Личная Е. В.**, м.н.с. лаборатории вирусных гепатитов ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия;

**Белопольская М. А.**, к.м.н., врач-инфекционист СПбГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С. П. Боткина»; н.с. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия;

**Ковалева В. А.**, к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

**Эсауленко Е. В.**, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией вирусных гепатитов ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия;

**Калинина О. В.**, д.б.н., в.н.с. лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»; профессор кафедры медицинской диагностики и генетики ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова»; профессор кафедры молекулярной биотехнологии Санкт-Петербургского государственного технологического института (Технический университет), Санкт-Петербург, Россия.

**Введение.** Вирусный гепатит С (ГС) повсеместно распространенное инфекционное заболевание с гемоконтактным путем передачи. В большинстве случаев при остром вирусном

ГС полной элиминации вируса не происходит, что приводит к формированию хронической формы. В основе длительной персистенции вируса гепатита С (ВГС) лежит высокая генетическая вариабельность, обеспечивающая постоянное обновление генетической и антигенной структур вируса, а также несостоятельность иммунной системы при данном инфекционном процессе. Длительное латентное течение заболевания приводит к постепенному формированию фиброза печени, с высоким риском развития цирроза печени и/или гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Однако скорость развития фиброза печени у разных больных, инфицированных ВГС, неодинакова.

В настоящее время рассматривается роль белка core+1 или F (frameshift) ВГС, который синтезируется с дополнительной рамки считывания в области core гена независимо от генотипа вируса, в прогрессировании заболевания. Возможная роль белка core+1/F в патогенезе вирусного ГС остается до конца не ясной [1]. В ряде исследований было выявлено наличие иммунного ответа к данному белку у 25% боль-

ных хроническим гепатитом С (ХГС) [2, 3]. Среди больных ХГС с циррозом и/или ГЦК антитела к белку выявляются у 50% [4].

**Цель работы** — оценить взаимосвязь между наличием антител к белку core+1/F ВГС в образцах сыворотке крови больных ХГС и степенью выраженности фиброза печени.

**Материалы и методы.** Исследованы образцы сыворотки крови от 105 больных ХГС, наблюдавшихся в Клинической инфекционной больнице имени С. П. Боткина (Санкт-Петербург), средний возраст составил  $39,49 \pm 1,86$  лет. Критерии исключения больных из исследования: возраст младше 18 лет; пациенты, получавшие противовирусную терапию (ПВТ); наличие ВИЧ-инфекции и маркеров других острых и хронических вирусных гепатитов; аутоиммунный гепатит; тяжелая соматическая патология.

Стадию фиброза печени оценивали методом непрямого эластографии на аппарате FibroScan® Echosens (Франция). Для определения стадии фиброза по шкале METAVIR от F0 до F4 использовались интервалы, утвержденные производителем.

Наличие суммарных антител (IgG и IgM) к ВГС в сыворотке крови подтверждали с использованием тест-систем «ИФА-АНТИ-НСВ», «ДС-ИФА-АНТИ-НСВ-СПЕКТР-ГМ» (ООО «НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород). РНК ВГС выделяли из клинического материала, используя набор «АмплиПраймРибопреп» (ФБУН ЦНИИЭ, г. Москва) согласно инструкции производителя. Генотип ВГС определяли с помощью набора реагентов для ОТ-ПЦР-диагностики в режиме реального времени «АмплиСенс® HCV-генотип-FL» вариант 1–6 (ФБУН ЦНИИЭ, г. Москва). Антитела к белку core+1/F ВГС выявляли методом иммуноферментного анализа (ИФА) «in-house» с использованием синтетического пептида в качестве антигена в составе иммуносорбента, как описано ранее [5]. Положительными считали образцы, коэффициент позитивности (КП) которых был выше 2,0.

Для оценки статистической значимости отличий между группами для качественных признаков применялся критерий  $\chi^2$ . Статистически достоверными считались отличия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** По результатам генотипирования ВГС исследуемые больные ХГС были инфицированы двумя субтипами: 1b — 40% (n=42), 3a — 60% (n=63). Фиброз печени F0-F1 регистрировался у 68,57% (n=72) больных ХГС. Не-

смотря на то, что группы с фиброзом F2, F3, F4 были малочисленными, анализ данных проводили в каждой группе отдельно. ХГС протекал без биохимической активности в 33,3% случаев, с минимальной — в 40,4%, с умеренной — в 26,3% случаев.

Методом ИФА выявлены антитела к белку core+1/F у 27 (25,71%) больных ХГС (субтип 1b — 12; субтип 3a — 15). У больных ХГС, инфицированных субтипом ВГС 1b, антитела к белку core+1/F определялись при фиброзе F0-F1 в 24,1%, F2 — 50,0%, F3 — 33,3%, F4 — 25,0%; у больных ХГС, инфицированных субтипом ВГС 3a: при F0-F1 в 20,9%, F2 — в 18,2%, F3 — в 25,0%, F4 — в 60,0%. При анализе наличия антител к белку core+1/F с разной степенью фиброза печени у больных ХГС, инфицированных субтипами 1b и 3a, достоверных различий не выявлено ( $p=0,6397$  и  $p=0,2612$  соответственно).

При сборе анамнеза установлена предполагаемая продолжительность инфицирования ХГС: менее 3 лет — у 22 больных, от 3 до 8 лет — у 35, более 8 лет — у 42. Статистически значимых различий между наличием антител к белку core+1/F и продолжительностью заболевания не выявлено ( $p=0,1070$ ).

**Заключение.** Полученные нами данные свидетельствуют о наличии иммунного ответа на белок core+1/F ВГС у больных ХГС *in vivo*. Антитела к белку core+1/F ВГС определялись в образцах сыворотки крови у больных ХГС с разной степенью выраженности фиброза независимо от генотипа, что коррелирует с результатами ряда исследований.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Калинина О. В., Дмитриев А. В. Структурно-функциональная организация генома и жизненный цикл вируса гепатита С. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2015; 2: 9–12. [Kalinina O. V., Dmitriev A. V. Structural and functional genome organization and life cycle of hepatitis C virus. Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya. 2015; 2: 9–12. (in Russ.)].
2. Vassilaki N., Mavromara P. Two alternative translation mechanisms are responsible for the expression of the HCV ARFP/F/core+1 coding open reading frame. J. Biol. Chem. 2003; 278: 40503–13.
3. Kotta-Loizou I., Vassilaki N., Pissas G., Bakiri L., Bartschlager R., Mavromara P. Expression of the Novel Hepatitis C Virus Core1/ARF Protein in the Context of JFH1-Based Replicons. J. Virol. 2015; 89 (9):5164–70.
4. Dalagiorgou G., Vassilaki N., Foka P., Boumlis A., Kakkanas A., Kochlios E. et al. High levels of HCV core+1 antibodies in HCV patients with hepatocellular carcinoma. J. Gen. Virol. 2011; 92 (6): 1343–51.

5. Личная Е. В., Климашевская С. В., Обрядина А. П., Вербов В. Н., Белопольская М. А., Эсауленко Е. В., Калинина О. В. Определение антител к белку F вируса гепатита С методом иммуноферментного анализа с использованием синтетического пептида. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63(3): DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-3-183-186>. [Lichnaia E. V., Klimashevskaya S. V., Obryadina A. P., Verbov V. N., Belopolskaya M. A., Esaulenko E. V., Kalinina O. V. The detection of antibodies to hcv f protein with immune enzyme analysis using synthetic peptide. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostic) 2018; 63(3): 183–186. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-3-183-186>].

## HEPATITIS C VIRUS CORE+1/F PROTEIN AS A POSSIBLE FACTOR IN THE PROGRESSION OF CHRONIC PROCESS

© 2018 E. V. Lichnaia<sup>1\*</sup>, M. A. Belopolskaya<sup>2,3</sup>, V. A. Kovaleva<sup>4</sup>, E. V. Esaulenko<sup>1</sup>, O. V. Kalinina<sup>1,5,6</sup>

\*E-mail: [evlichnaia@gmail.com](mailto:evlichnaia@gmail.com)

<sup>1</sup>Saint-Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Botkin Infectious Diseases Hospital, St. Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia;

<sup>4</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>5</sup>Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia;

<sup>6</sup>State Institute of technology (Technical University), St. Petersburg, Russia

The study presents the results of a research of 105 serum samples from patients infected with HCV subtypes 1b and 3a for the presence of antibodies to the core+1/F protein. The obtained data show expression of the HCV core+1/F protein in the natural course of hepatitis C. Antibodies to the HCV core+1/F protein were detected in serum samples of patients with HCV, regardless of the severity of fibrosis and HCV subtype.

*Key words:* hepatitis C virus, chronic hepatitis C, cirrhosis, core+1/F protein, ELISA

### Authors:

**Lichnaia E. V.**, ✉ junior research associate, Laboratory of viral hepatitis Saint-Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia; E-mail: [evlichnaia@gmail.com](mailto:evlichnaia@gmail.com);

**Belopolskaya M. A.**, PhD, infectious disease physician Botkin Infectious Diseases Hospital, St. Petersburg, Russia; researcher Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia;

**Kovaleva V. A.**, PhD, assistant Infectious Diseases and Epidemiology Department Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia;

**Esaulenko E. V.**, DrSci (Medicine), Professor, Head of Laboratory of Viral Hepatitis Saint-Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia;

**Kalinina O. V.**, DrSci (Biology), Leading researcher Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics Saint-Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia; Professor Medical Diagnostics and Genetics Department Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia; Professor Molecular Biotechnology Department State Institute of technology (Technical University), St. Petersburg, Russia.