

ՀՀ ԿՐԹՈՒԹՅԱՆ, ԳԻՏՈՒԹՅԱՆ, ՄՇԱԿՈՒՅԹԻ ԵՎ ՍՊՈՐՏԻ ՆԱԽԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆ  
ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԽԻԹԱՐ ՀԵՐԱՅՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ՄԱՐԻԱՄ ՌՈՒԲԻԿԻ ՄՈՎՍԻՍՅԱՆ

SARS-COV-2 ՎԱՐԱԿԻՑ ՀԵՏՈ ՀԱԿԱՄԱՐՄԻՆՆԵՐՈՎ ՄԻՋՆՈՐԴՎԱԾ ՀՈՒՄՈՐԱԼ  
ԻՄՈՒՆԱՅԻՆ ՊԱՏԱՍԽԱՆԻ ՏԱՐԻՔԱՅԻՆ ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

ԺԴ.00.03 - «Ներքին հիվանդություններ» մասնագիտությամբ բժշկական  
գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման  
ատենախոսության

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ 2025

---

РЕСПУБЛИКА АРМЕНИЯ  
МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ, НАУКИ, КУЛЬТУРЫ И СПОРТА  
ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
МХИТАРА ГЕРАЦИ

МОВИСЯН МАРИАМ РУБИКОВНА

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОПОСРЕДОВАННОГО АНТИТЕЛАМИ  
ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПОСЛЕ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальности  
14.00.03 – “Внутренние болезни”

ЕРЕВАН 2025

Ատենախոսության թեման հաստատվել է Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական  
բժշկական համալսարանում  
Գիտական ղեկավար՝ Կ.գ.դ., պրոֆ. Կոնստանտին Բորիսի Ենկոյան  
Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ Բ.գ.դ., պրոֆ. Արմինե Միքայելի Մինասյան  
Բ.գ.թ., դոցենտ Վիգեն Արայիկի Ասոյան

Առաջատար կազմակերպություն՝ «Արաբկիր» բժշկական համալիր-երեխաների և  
դեռահասների առողջության ինստիտուտ

Ատենախոսության պաշտպանությունը տեղի կունենա 2025թ. դեկտեմբերի 19-ին՝ ժամը  
15<sup>00</sup>-ին, Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանում  
գործող ՀՀ ԲԿԳԿ-ի Թերապիայի 028 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0025,  
Երևան, Կորյուն փ. 2, ԵՊԲՀ):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական  
բժշկական համալսարանի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2025թ. նոյեմբերի 19-ին

028 մասնագիտական խորհրդի գիտական  
քարտուղար, Բ.գ.դ., պրոֆեսոր՝



Լ.Գ. Թունյան

Тема диссертации утверждена в Ереванском государственном медицинском университете  
им. Мхитара Гераци

Научный руководитель: д.б.н, проф. Константин Борисович Енкоян

Официальные оппоненты: д.м.н, проф. Армине Микаэловна Минасян  
к.м.н, доцент Виген Араикович Асоян

Ведущая организация: Медицинский комплекс «Арабкир» - институт  
здоровья детей и подростков

Защита диссертации состоится 19-ого декабря 2025 года в 15<sup>00</sup> часов на заседании  
специализированного совета 028 по терапии КВОН РА при Ереванском государственном  
медицинском университете имени Мхитара Гераци (0025, Ереван, ул. Корюна, 2, ЕГМУ).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ереванского государственного медицинского  
университета имени Мхитара Гераци.

Автореферат разослан 19-ого ноября 2025г.

Ученый секретарь специализированного совета 028  
д.м.н , профессор



Լ.Գ. Թունյան

### Թեմայի արդիականությունը

Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության (ԱՀԿ) կողմից 2020թ. հայտարարված կորոնավիրուսային համավարակի ընթացքում ևս մեկ անգամ բացահայտվեց վարակների հանդեպ տարեց մարդկանց խոցելիությունը և հիվանդության ծանր հետևանքների մեծ ռիսկը նրանց շրջանում (WHO, 2023): Ըստ գրականության տվյալների՝ 65 տարեկանից բարձր տարիք ունեցող անձինք առավել հակված էին հոսպիտալացվելու, վերակենդանացման բաժանմունք տեղափոխվելու և մահվան մեծ ռիսկի երիտասարդների համեմատությամբ (Bager et al., 2025, Taylor et al., 2024, Wu et al., 2020, Zheng et al., 2020): Եթե երեխաների և երիտասարդների շրջանում կորոնավիրուսից մահացության մակարդակը չափազանց ցածր էր՝ 0.002% 10 տարեկանում և 0.01% 25 տարեկանում, ապա այն շարունակաբար ավելանում էր՝ հասնելով 0.4%-ի 55 տարեկանում, 1.4%-ի 65 տարեկանում, 4.6%-ի 75 տարեկանում և 15%-ի 85 տարեկանում (Levin et al., 2020):

Տարեցների՝ վարակների նկատմամբ բարձր զգայունության և հիվանդության բարդություններ առաջացնելու տարբերությունները, առաջին հերթին, պայմանավորված են իմունաձեռացման գործընթացով և քրոնիկական հիվանդությունների առկայությամբ (Santoro et al., 2021, Goodwin et al., 2006, Kaml et al., 2006, Melegaro & Edmunds, 2004): Տարիքն էապես ազդում է պաթոգենների դեմ պայքարելու օրգանիզմի ունակության վրա՝ հանգեցնելով վիրուսների նկատմամբ թուլացած իմունային պատասխանի և պատվաստումների արդյունավետության զգալի նվազման (Hou et al, 2024, Chen et al, 2022):

Իմունաձեռացումը՝ տարիքային իմունային համակարգի աստիճանական թուլացումը, խորապես փոխակերպում է ադապտիվ իմունային պատասխանի ինչպես T-բջջային, այնպես էլ B-բջջային ենթաբաժինները՝ հանգեցնելով նոր անտիգենների նկատմամբ արձագանքման կարողության նվազման և պատվաստումներից հետո ձևավորվող պաշտպանական ազդեցության թուլացման (Zinatizadeh et al., 2023, Goodwin et al., 2006): Թիմուսի ինվոլյուցիան նվազեցնում է նախվ T լիմֆոցիտների արտադրությունը՝ սահմանափակելով T բջջային ռեցեպտորների (TCR) սպեկտրի բազմազանությունը և դրանով թուլացնելով օրգանիզմի անտիգենային ճանաչողական հզորությունը (Goronzy & Weyand, 2019, Wertheimer et al., 2014):

Գործառնական առումով այս բջիջները ցուցաբերում են նվազած պրոլիֆերատիվ ակտիվություն՝ ԻԼ-2 արտադրության իջեցում և պրոբոբոբային ցիտոկինների (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) գերարտադրություն, որը նպաստում է տարիքային ցածր աստիճանի քրոնիկական բորբոքային վիճակի՝ ինֆլամեյջինգի ձևավորմանը (Liu et al, 2023): Տարիքի հետ նվազում է նաև CD4<sup>+</sup> T բջիջների օժանդակ գործունեությունը, մասնավորապես՝ ֆոլիկուլային հելփեր T բջիջների (T<sub>fh</sub>) տարբերակումը և պահպանումը, որոնք անհրաժեշտ են գերմինալ կենտրոնների ձևավորման և B-բջիջների օպտիմալ ակտիվացման համար (Goronzy & Weyand, 2019, Wertheimer et al., 2014):

Տարիքի հետ B բջջային ճյուղում առաջացող փոփոխությունները զգալիորեն նպաստում են հումորալ իմունային պատասխանի թուլացմանը (Hagen & Derudder, 2020): Ոսկրածուծում նախ B բջիջների արտադրությունը նվազում է՝ պայմանավորված հեմոպոետիկ ծագման ցողունային բջիջների լիմֆոիդ տարբերակման ներուժի նվազումով և ոսկրածուծային միկրոմիջավայրի կառուցվածքային փոփոխություններով (Frasca & Blomberg, 2020): Տարիքային փոփոխությունների արդյունքում երկարակյաց պլազմատիկ բջիջների և հիշողության B բջիջների ձևավորման նվազումը բերում է նաև պատվաստումից հետո ձևավորվող պաշտպանական իմունիտետի տևողության կրճատմանը: T և B բջիջների հոմեոստազի այս համալիր խանգարումները միասին բացատրում են այն փաստը, որ տարեց անձանց շրջանում դիտվում է թուլացած, կարճատև և պակաս արդյունավետ հումորալ իմունային պատասխան ինչպես բնական վարակներից, այնպես էլ պատվաստումներից հետո, օրինակ, գրիպի վիրուսի դեպքում:

Այն փոփոխությունները, որոնք նվազեցնում են վիրուսի էլիմինացիայի արդյունավետությունը և հանգեցնում ոչ պատշաճ իմունային պատասխանի, կարող են նպաստել հիվանդության ծանրացմանը, ինչպես արձանագրվել է համավարակի ընթացքում (Murdaca et al., 2023):

Վիրուսային ինֆեկցիաների դեմ արդյունավետ պայքարի համատեքստում տարեցների շրջանում կրկնավարակների բարձր հաճախականությունը շարունակում է մնալ գլոբալ հանրային առողջապահական խնդիրներից մեկը: Տվյալ խոցելի խմբում այդ հակվածությունը հիմնականում պայմանավորված է իմունային հիշողության թերի ձևավորմամբ կամ դրա արդյունավետության նվազումով, ինչը սահմանափակում է կայուն և երկարատև պաշտպանիչ իմունային պատասխանի ձևավորումը: Ուստի, վիրուսային հիվանդությունների հետազոտության ժամանակակից ուղղություններից մեկը կենտրոնացած է տարիքային առանձնահատկություններով պայմանավորված պաշտպանիչ հումորալ և բջջային իմունային պատասխանների մեխանիզմների բացահայտման վրա, ինչը կարող է նպաստել կանխարգելիչ և թերապևտիկ ռազմավարությունների գիտական հիմնավորմանը:

Իմունային պատասխանի չափելի գործիքներից մեկը վիրուսի դեմ հակամարմնային իմունային պատասխանն է: Ըստ տարբեր հետազոտությունների՝ թեև դեպքերի մեծամասնությունում կորոնավիրուսային վարակից մի քանի շաբաթ անց արյան շիճուկում հայտնաբերվել են ինչպես SARS-CoV-2 վիրուսի սպայք սպիտակուցի (հակա-SARS-CoV-2 (S), այնպես էլ նուկլեոկապսիդի (հակա-SARS-CoV-2 (N) հանդեպ հակամարմիններ, այնուամենայնիվ դրանց քանակն ու տևողությունը խիստ փոփոխական են և պայմանավորված են բազմաթիվ գործոններով (Havervall et al., 2022, Ravichandran et al., 2021, Xiang et al., 2020, Zhang et al., 2022): Նախորդ վիրուսային վարակների փորձը ցույց է տվել, որ տարեցների շրջանում հաճախ արձանագրվում է թուլացած իմունային պատասխան թե՛ վարակի, թե՛ պատվաստման հանդեպ, որը բնութագրվում է հակամարմինների ցածր տիտրերով և պատվաստանյութերի արդյունավետության նվազումով (Hainz et al., 2005, Kaml et al., 2006):

Այնուամենայնիվ, այս հակամարմինների ֆունկցիոնալ հատկանիշները՝ չեզոքացնող հատկությունը և ավիդությունը, տարեցների մոտ դեռևս բավարար չափով ուսումնասիրված չեն (Hajilooi et al., 2023, Stiasny et al., 2012):

Չնայած վերջին չորս տարիներին ՔՈՎԻԴ-19-ի վերաբերյալ հրապարակված բազմաթիվ հոդվածներին և SARS-CoV-2-ի նկատմամբ իմունային պատասխանի ընկալման ոլորտում արձանագրված զգալի առաջընթացին՝ հումորալ պաշտպանության տարիքային առանձնահատկությունների վերաբերյալ մի շարք հարցեր շարունակում են մնալ անպատասխան: Վաղ փուլերում իրականացված հետազոտությունները ցույց են տալիս հակասական արդյունքներ. որոշ ուսումնասիրություններում տարեց մեծահասակների շրջանում արձանագրվել են հակամարմինների տիտրերի և չեզոքացնող ունակության ավելի ցածր ցուցանիշներ (Collier et al., 2021, Levin et al., 2021), մինչդեռ այլ աշխատանքներում նկարագրվել է պահպանված կամ նույնիսկ ուժեղացված հումորալ պատասխան երիտասարդ անձանց համեմատ (Cervia et al., 2021, Müller et al., 2021): Այս փոփոխականությունը կարող է պայմանավորված լինել հետազոտությունների տարասեռ դիզայնով, վարակի և պատվաստումների պատմության տարբերություններով, ինչպես նաև ստանդարտացված մեթոդաբանական մոտեցումների բացակայությամբ, որոնք սահմանափակում են հուսալի եզրակացություններ անելու հնարավորությունը ծերացման իրական ազդեցության վերաբերյալ (Suthar et al., 2020, Terpos et al., 2021):

Այսպիսով, տարբեր տարիքային խմբերում կորոնավիրուսային վարակից հետո առաջացող հակամարմինների քանակական և որակական բնութագրերը, ինչպես նաև վերջիններիս միջև ձևավորվող կապի առանձնահատկությունները բավարար չափով բացահայտված չեն, ինչն ընդգծում է վերոնշյալ հարցի ուսումնասիրման անհրաժեշտությունը:

### **Հետազոտության նպատակը և խնդիրները**

Հետազոտության նպատակն է ուսումնասիրել հակա-SARS-CoV-2 հակամարմիններով պայմանավորված հումորալ իմունային պատասխանի տարիքային առանձնահատկությունները ՔՈՎԻԴ-19 հիվանդությունից ապաքինված անձանց շրջանում:

Հետազոտության նպատակին հասնելու համար առաջադրվել են **հետևյալ խնդիրները**.

1. Կատարել կորոնավիրուսային հիվանդությունից ապաքինված պացիենտների դեմոգրաֆիկ, վարքագծային և կլինիկական ցուցանիշների համեմատական վերլուծություն հիվանդության տարբեր ծանրության և տարիքային խմբերում:
2. Որոշել հակա-SARS-CoV-2 (S) և (N) հակամարմինների մակարդակը և դրանց դինամիկ փոփոխությունները ՔՈՎԻԴ-19 կոնվալեսցենտ պացիենտների շրջանում տարբեր տարիքային խմբերում վարակվելուց հետո երկու տարվա ընթացքում:
3. Նույնականացնել հակա-SARS-CoV-2 (S) և (N) հակամարմինների առաջացման և կինետիկայի վրա ազդող գործոնները:
4. Որոշել հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների ավիդության և չեզոքացնող հատկության քանակական արժեքները <60 և ≥60 տարիքային խմբերում:
5. Որոշել ԻԼ-2-ի և ԻԼ-4-ի մակարդակները <60 և ≥ 60 տարիքային խմբի ՔՈՎԻԴ-19 կոնվալեսցենտ պացիենտների շրջանում:

### **Գիտական նորույթը**

Այս հետազոտությունը խորացնում է SARS-CoV-2 վիրուսի հանդեպ հումորալ իմունային պատասխանի տարիքային տարբերությունների վերաբերյալ առկա պատկերացումները: Հակամարմինների քանակական և ֆունկցիոնալ գնահատականների համադրմամբ նոր պատկերացում է տրվում իմունային պատասխանի բարդ դինամիկայի վերաբերյալ՝ կենտրոնանալով տարեց բնակչության շրջանում հակամարմինների արտադրության և դրանց կողմից վիրուսի չեզոքացման արդյունավետության վրա:

Հետազոտության արդյունքում ցույց է տրվել, թե ինչ քանակով և որքան ժամանակ կարող են պահպանվել հակա-SARS-CoV-2 հակամարմինները ՔՈՎԻԴ-19-ից ապաքինված պացիենտների շրջանում: Պարզվել է, որ տարիքը, սեռը, հիվանդության ծանրության աստիճանը և ռեզուս գործոնները (Rh) կարող են ազդեցություն ունենալ հակա-SARS-CoV-2 հակամարմինների արտադրության և դինամիկ փոփոխությունների վրա:

Ապացուցվել է, որ <60 տարիքային խմբի համեմատությամբ, ≥60 տարիքային խմբում հակա-SARS-CoV-2 հակամարմինների մակարդակը զգալիորեն բարձր է, իսկ ֆունկցիոնալ ակտիվությունը՝ ցածր, որն ուղեկցվել է ԻԼ-2-ի ցածր և ԻԼ-4-ի բարձր տիտրերով:

Այսպիսով, այս հետազոտությունը մի կողմից ցույց է տվել տարբեր տարիքային խմբերում հակամարմինների առաջացման որակական և քանակական փոփոխությունները ՔՈՎԻԴ-19 կոնվալեսցենտ պացիենտների շրջանում, մյուս կողմից բացահայտել է տարիքային գործոնով պայմանավորված հումորալ իմունային պատասխանի առանձնահատկությունները:

### **Գիտագործնական նշանակությունը**

Հետազոտության արդյունքում ստացված գիտելիքները լրացնում են ՔՈՎԻԴ-19-ից հետո ձևավորվող երկարատև հումորալ իմունային պատասխանի առանձնահատկությունների մասին գիտական պատկերացումները և կարող են ունենալ կարևոր գործնական նշանակություն պատվաստման ռազմավարությունների ձևավորման, հետպատվաստումային մոնիթորինգի մեթոդաբանության մշակման և իմունային պատասխանի արդյունավետության գնահատման համատեքստում:

ՔՈՎԻԴ-19 հիվանդությունից ապաքինված պացիենտների հակա-SARS-CoV-2 հակամարմիններով պայմանավորված իմունային պատասխանի տարիքային առանձնահատկությունների նկարագրությունը հնարավորություն կտա օպտիմալացնել պատվաստումների ուղեցույցները ըստ տարիքային խմբերի և չեզոքացնող հակամարմինների կիրառությունը բուժական պրակտիկայում, ինչպես նաև կօգնի տարբեր տարիքային խմբերում իմունային պատասխանի վերաբերյալ տեսական գիտելիքների ընդլայնմանը:

Հետազոտության արդյունքում ստացված գիտելիքները կարող են կիրառվել ախտաբանական ֆիզիոլոգիայի, ինֆեկցիոն հիվանդությունների և իմունոլոգիայի դասընթացներում:

### **Ատենախոսության նախնական փորձաքննությունը**

Ատենախոսության հիմնական դրույթները և արդյունքները ներկայացվել և քննարկվել են Ֆրանսիական ներքին բժշկության 83-րդ համագումարում (Փարիզ, 2021), «Նեյրոգիտության շաբաթ 2023» միջազգային գիտաժողովում (Երևան, 2023), ԵՊԲՀ «ՔՈԲԲԵՅՆ» ուղեղի հիմնարար հետազոտությունների գիտակրթական կենտրոնի Նեյրոգիտության լաբորատորիայի ընդլայնված նիստում (Երևան, 2024), ԵՊԲՀ «Ներքին հիվանդություններ» և «Տեսական բժշկություն» փորձագիտական հանձնաժողովների համատեղ նիստում (Երևան, 2025):

### **Հրապարակումներ**

Ատենախոսության հիմնական դրույթներն արտացոլված են 5 գիտական հրապարակումներում, այդ թվում՝ 3 հոդված՝ հրապարակված Web of Science շտեմարանի պարբերականներում (քառորդը՝ Q1), 1 հոդված՝ տեղական պարբերականում և 1 թեզիս՝ Web of Science շտեմարանի պարբերականում:

### **Ատենախոսության կառուցվածքը և ծավալը**

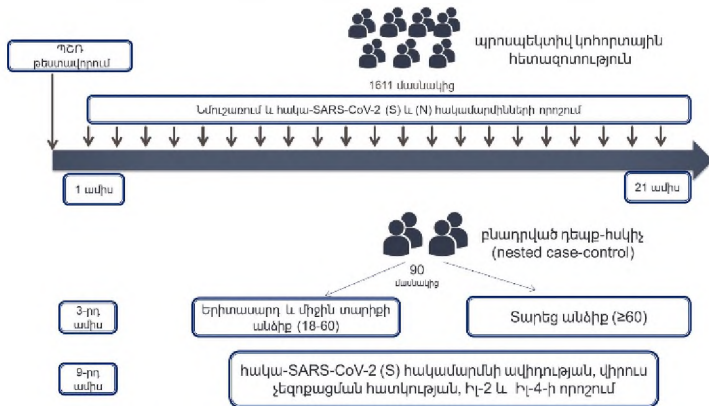
Ատենախոսությունը 112 էջ է: Բաղկացած է ներածությունից, գրականության տեսությունից, հետազոտության նյութը և մեթոդները ներկայացնող գլխից, սեփական հետազոտության արդյունքները արտացոլող գլխից, հետազոտության արդյունքների քննարկման գլխից, ամփոփումից, եզրակացություններից, գործնական առաջարկություններից, գրականության ցանկից, 10 նկարից, 1 գծապատկերից և 7 աղյուսակից: Գրականության ցանկը ներառում է 116 սկզբնաղբյուր:

## **ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ**

Հետազոտության նպատակին հասնելու համար կիրառվել է պրոսպեկտիվ կոհորտային և քնադրված դեպք-հսկիչ (Nested Case-Control Study) դիզայն: Հետազոտության շրջանակներում ընդգրկվել է 1611 մասնակից, որոնց կլինիկական տվյալների հավաքագրումը և նմուշառումը իրականացվել է «Հերացի» թիվ 1 հիվանդանոցային համալիրում 2020թ. օգոստոսից 2022թ. մարտ ընկած ժամանակահատվածում: Հետազոտության մեջ ներառվել են 18 տարին լրացած, ՔՈՎԻԴ-19 տարած և ապաքինված այն պացիենտները, ովքեր ունեցել են SARS-CoV-2 վիրուսի հանդեպ ՀՏ-ՊՇՆ-ի դրական արդյունք հետազոտության մեջ ընդգրկվելուց նվազագույնը 3-4 շաբաթ առաջ: Ներառման մեկ այլ չափանիշ է եղել նմուշառման ընթացքում կլինիկական ախտանիշների բացակայությունը: Հետազոտության բացառման չափանիշներից են եղել հղիությունը, 18-ից ցածր տարիքը, առաջնային կամ երկրորդային իմունային անբավարարության առկայության մասին տեղեկատվությունը:

Յուրաքանչյուր մասնակցի համար լրացվել է հարցաթերթիկ, որն ընդգրկել է դեմոգրաֆիկ տվյալներ, բժշկական պատմությանը և ուղեկցող հիվանդությունների վերաբերյալ տեղեկատվություն: Ըստ հիվանդության ծանրության աստիճանի՝ մասնակիցները դասակարգվել են չորս խմբի (WHO, 2020): Այն անձինք, ովքեր ունեցել են դրական ՊՇՆ թեստավորում առանց գանգատների, ընդգրկվել են

ասիմպտոմատիկ խմբում: Ըստ ՔՈՎԻԴ-19 վարակման դեպքի սահմանման՝ առանց վիրուսային թոքաբորբի կամ հիպօքսիայի վերաբերյալ ապացույցների պացիենտները ներառվել են թեթև դեպքերի խմբում: Թոքաբորբի կլինիկական նշաններ (ոնեոգենաբանորեն կամ համակարգչային շերտագրությամբ հաստատված) ունեցող առանց հիպօքսիայի ( $SpO_2 \geq 90\%$ ) պացիենտներն ընդգրկվել են միջին ծանրության դեպքերի, իսկ հիպօքսիայի ( $SpO_2 < 90\%$ ) նշաններ ունեցող պացիենտները՝ ծանր դեպքերի խմբում: Առաջին նմուշառումը կատարվել է դրական ՊՇՌ թեստավորումից հետո առնվազն 3-4 շաբաթ անց, ապա 21 ամսվա ընթացքում շարունակվել են նմուշառումներ ամսական պարբերականությամբ (նկ. 1):



**Նկար 1.** Հետազոտության դիզայնի գրաֆիկական նկարագիր:

Յուրաքանչյուր այցի ընթացքում լրացվել է համառոտ հարցաթերթ մասնակցի ընթացիկ կլինիկական ախտանիշների և պատվաստման կարգավիճակի վերաբերյալ: Նմուշառման փուլում պատվաստված և ՔՈՎԻԴ-19 վարակի նման ախտանիշներով մասնակիցները դուրս են մնացել հետազոտությունից: 21 ամսվա ընթացքում կատարված ամսական նմուշառումների միջոցով ուսումնասիրվել է հակա-SARS-CoV-2 (S) և (N) հակամարմինների դինամիկան: Այս վերլուծությունը հիմնականում միտված է եղել տարեցների հումորալ իմունային պատասխանի առանձնահատկությունների, ինչպես նաև դրանց վրա դեմոգրաֆիկ և կլինիկական գործոնների ազդեցության ուսումնասիրմանը:

Հիմնական կոհորտային խմբից ընտրվել և առանձնացվել է մասնակիցների խումբ, որը ներառվել է բնադրված դեպք-հսկիչ հետազոտության մեջ՝ գնահատելու հակամարմինների ֆունկցիոնալ ակտիվությունը  $<60$  և  $\geq 60$  տարիքային խմբերում: Մասնակիցների շրջանում գնահատվել է հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների վիրուս չեզոքացնող հատկությունը և ավիդությունը, ինչպես նաև Ի-2 և Ի-4 ցիտոկինները ժամանակային երկու կետերում՝ ՊՇՌ նմուշառումից 3-4 ամիս (10-18 շաբաթ) և 9 ամիս (34-38 շաբաթ) անց: Հակամարմինների մակարդակն ու քանակը որոշվել են էլեկտրոքիմիլյումինէսցենտային իմունավերլուծության եղանակով "Elecys Anti-SARS-CoV-2" (Roche Diagnostics) և "Elecys Anti-SARS-CoV-2 S (Roche Diagnostics)" հավաքածուներով, իսկ չափումներն իրականացվել են ավտոմատացված COBAS E411



սարքով (Roche Diagnostics): Շիճուկում հակամարմինների վիրուս չեզոքացնող հատկությունը չափվել է cPass SARS-CoV-2 հավաքածուով (GenScript, L00847-C), իսկ հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների ավիդությունը՝ SARS-CoV-2 Spike RBD Human IgG իմունաֆերմենտային հավաքածուով (Biolegend Max, #447707) 450 նմ ալիքի երկարության պայմաններում միկրոպլանշետային սպեկտրոֆոտոմետրով (Multiscan GO, Thermo Scientific): Հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների որակական հատկությունները ամբողջական գնահատելու նպատակով հաշվարկվել են նաև դրանց հարաբերական ցուցանիշները: Հարաբերական չեզոքացնող հատկությունը և հարաբերական ավիդությունը հաշվարկվել են հետևյալ բանաձևով՝

$$\text{Հարաբերական չեզոքացնող հատկություն} = \frac{\text{չեզոքացնող հատկություն}}{\text{հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների կոնցենտրացիա ավիդություն}}$$

$$\text{Հարաբերական ավիդություն} = \frac{\text{հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների կոնցենտրացիա}}{\text{հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների կոնցենտրացիա}}$$

ԻԼ-2 և ԻԼ-4-ի քանակական որոշումն իրականացվել է պատրաստի իմունաֆերմենտային անալիզի հավաքածուներով (Abcam, ab100566, Boster, EK0404) 450 նմ ալիքի երկարության պայմաններում միկրոպլանշետային սպեկտրոֆոտոմետրով (Multiscan GO, Thermo Scientific):

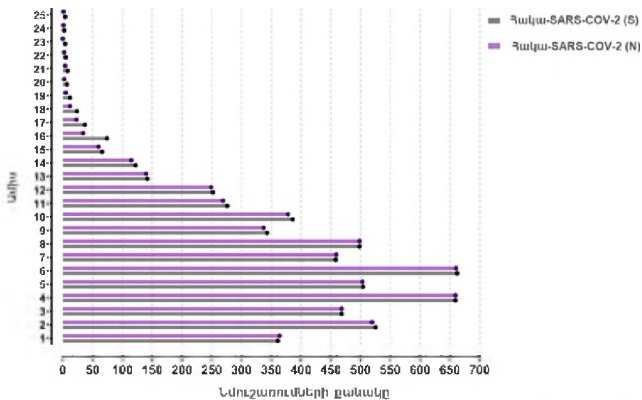
Հետազոտության դիզայնը ներառել է երկարատև դիտարկում և համեմատական վերլուծություններ՝ ուղղված հակամարմինների դինամիկայի և դրանց վրա ազդող գործոնների ուսումնասիրությանը: Ընտրանքի ծավալի հաշվարկը կատարվել է միջազգային մեթոդաբանական ուղեցույցների հիման վրա: Տվյալների վերլուծությունը կատարվել է IBM SPSS v.22.0.0, Stata/MP 15 և R-4.4.1 ծրագրերով: Նկարագրական վիճակագրությամբ բնութագրվել են սոցիալ-դեմոգրաֆիկ և կլինիկական փոփոխականները. որակական ցուցանիշների համար հաշվարկվել են բացարձակ արժեքները և հաճախականությունները, քանակական փոփոխականների համար՝ միջին $\pm$ SD կամ մեդիան և միջքվարտիլային միջակայքը՝ պայմանավորված բաշխման բնույթով: Բաշխումը ստուգելու համար կիրառվել է Շապիրո-Վիլկի թեստը: Նորմալ բաշխման դեպքում օգտագործվել են պարամետրիկ մեթոդներ (երկկողմանի t-թեստ, կախյալ խմբերի t-թեստ), իսկ ոչ նորմալ բաշխման դեպքում՝ ոչ պարամետրիկ թեստեր (Ուիլկոքսոնի, Ման Ուիթնի թեստ): Որակական փոփոխականների միջև կապը բացահայտելու համար կիրառվել է  $\chi^2$  թեստը, իսկ խմբերը համեմատելու համար նաև z թեստը: Հակամարմինների որակական սերոլոգիայի (տիտր  $\geq 1.0$ ) կանխատեսիչ գործոնները գնահատելու համար իրականացվել է միագործոն և բազմագործոն լոգիստիկ ռեգրեսիա՝ շանսերի հարաբերության (OR) հաշվարկով: Հակամարմինների դինամիկական գնահատելու նպատակով (մասնակիցներ  $\geq 3$  դրական տիտրով) կիրառվել է խառը գծային մոդել՝ գնահատելու կապը տարիքի, սեռի, հիվանդության ծանրության և ռեզուս գործոնի միջև:

Ուսումնասիրությունն իրականացվել է Հելսինկիի հռչակագրի սկզբունքներին համապատասխան: Հետազոտական նախագիծը ստացել է ԵՊԲՀ էթիկայի կոմիտեի եզրակացությունը մինչև հետազոտության մեկնարկը (N 8-2/20, 02.07.2020 և 3-2/2020, 27.11.2020): Մասնակիցներին տեղեկացվել է հետազոտության մասին, ստացվել է տեղեկացված համաձայնություն: Արյան նմուշները մշակվել են ըստ ստանդարտ գործառնական ընթացակարգերի:

## ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԻ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ

Հետազոտության մեջ ընդգրկվել է ՔՈՎԻԴ-19 հիվանդությունից ապաքինված և լաբորատոր հաստատում ունեցող 1611 պացիենտ, որոնց արյան շիճուկում 21 ամսվա ընթացքում մեկամսյա միջակայքերով որոշվել է հակա-SARS-CoV-2 (N) և (S) հակամարմինների կոնցենտրացիան: Իրականացվել է արյան 6115 նմուշառում: Ուսումնասիրության շրջանակներում յուրաքանչյուր ամիս նմուշառված մասնակիցների քանակը գերազանցել է Հայաստանում պոպուլյացիոն հետազոտության նմուշի ցուցանիշը (384) 2-10-րդ ամիսների ընթացքում (նկ. 2):

Հետազոտության մեջ ընդգրկված մասնակիցների սեռային բաշխման վերլուծության արդյունքում պարզվել է, որ արական սեռի ներկայացուցիչները կազմել են 27% (n=432), իսկ իգական սեռի ներկայացուցիչները՝ 73% (n=1170): Մասնակիցների բաշխումը ըստ ՔՈՎԻԴ-19 հիվանդության ծանրության աստիճանի եղել է հետևյալը՝ 55 մասնակից (3.4%) ընդգրկվել է անախտանիշ խմբում, 921 մասնակից (57.8%)՝ թեթև ծանրության աստճանի խմբում, 524 մասնակից՝ միջին ծանրության խմբում (32.9%) և 94 մասնակից՝ ծանր խմբում (5.9%): Վերլուծության ընթացքում առավել նուրբ համեմատությունների ընթացքում ասիմպտոմատիկ և թեթև ծանրության աստիճան ունեցող մասնակիցները խմբավորվել են մեկ խմբում՝ դասակարգվելով որպես թեթև ծանրության աստիճանի խումբ, իսկ միջին ծանրության և հիվանդության ծանր ընթացքով մասնակիցները՝ մեկ այլ խմբում (ծանր աստիճան):



**Նկար 2.** Ուսումնասիրության ընթացքում կատարված նմուշառումների թիվը 21 ամսվա ընթացքում:

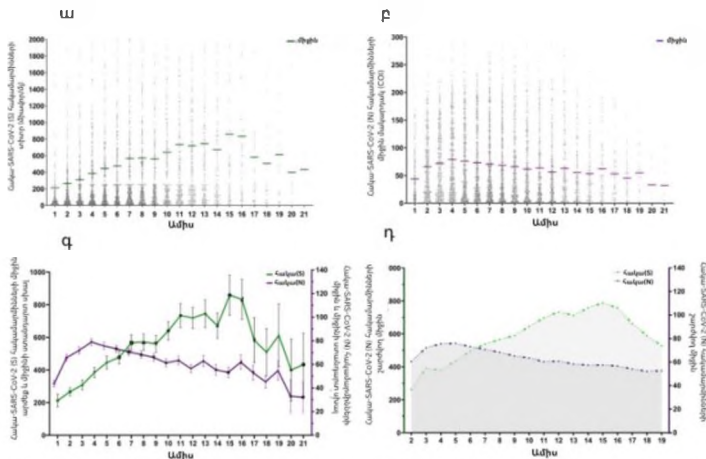
Հետազոտված պացիենտների ընդհանուր միջին տարիքը կազմել է  $47.7 \pm 0.39$ ՝ տատանվելով 18-85 տարեկանների միջև: Անախտանիշ և թեթև դեպքերում այն կազմել է  $43.6 \pm 0.48$ , իսկ միջին և ծանր դեպքերում՝  $53.6 \pm 0.57$ : Խմբերի միջև արձանագրվել է վիճակագրորեն հավաստի տարիքային տարբերություն ( $P < 0.05$ ):

Ուսումնասիրության ընթացքում առնվազն մեկ անգամ գրանցվել է հակա-SARS-CoV-2 (N) հակամարմինների դրական արժեք հետազոտվողների 94,5%-ի (n=1521) շրջանում, իսկ հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների դրական արժեք՝ 95,9%-ի շրջանում (n=1506): Միաժամանակ, հետազոտվածներից 45-ի շրջանում հակա-

SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների դրական տիտրն ուղեկցվել է հակա-SARS-CoV-2 (N) հակամարմինների բացակայությամբ: Հետազոտության ողջ ընթացքում հակա-SARS-CoV-2 (N) հակամարմիններն անչափելի են դարձել 24 մասնակցի շիճուկում, մինչդեռ հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինները՝ միայն մեկ մասնակցի շիճուկում:

Թեև 16-21 ամսվա ընթացքում գրանցված արժեքները չեն ընդգրկվել վիճակագրական վերլուծության մեջ տվյալ ամիսներին նմուշի փոքր քանակի պատճառով, այնուամենայնիվ և՛ հակա-SARS-CoV-2 (N), և՛ հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինները հայտնաբերվել են մինչև 21-րդ ամիս (նկ. 3. ա և բ):

Ինչպես երևում է նկար 3-ից, հակա-SARS-CoV-2 (N) հակամարմինների դեպքում դիտվել է հակամարմինների աճ մինչև 4-5-րդ ամիս, այնուհետև ցուցանիշները սկսել են նվազել՝ մնալով չափելի մինչև հետազոտության ավարտը: Հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների դեպքում նկատվել է տիտրի աճ մինչև 15-16-րդ ամիս, որից հետո դիտվել է իջեցման միտում: Հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների առավելագույն միջին արժեքը եղել է 1000 U/ml, հակա-SARS-CoV-2 (N) հակամարմինների դեպքում՝ 140 (COI):



**Նկար 3.** Հակա-SARS-CoV-2 (S) և (N) հակամարմինների դինամիկան 21 ամիսների ընթացքում յուրաքանչյուր ամսվա միջին ցուցանիշի (ա, բ), միջին սրանդարտ սխալի (գ) և շարժվող միջին ցուցանիշի կիրառմամբ (դ):

Հակա-SARS-CoV-2 (N) հակամարմինների առավելագույն միջին արժեք գրանցվել է չորրորդ ամսում՝ դրսևորելով 79% աճ առաջին ամսվա համեմատ ( $78,87 \pm 2$  vs  $44,03 \pm 2,85$  (COI),  $p < 0.05$ ): Հետագա ութ ամիսների ընթացքում դիտվել է չորրորդ ամսում գրանցված առավելագույն արժեքի անկում 28%-ի չափով՝ պահպանելով բավականին բարձր մակարդակ ( $56,36 \pm 3,29$ ) մինչև առաջին տարվա ավարտը: Վերջին ամիսներին նկատվել են հակամարմինների մակարդակի տատանումներ, որոնք, սակայն գերազանցել են առաջին ամսվա ցուցանիշը (նկ. 3. գ): Հայտնաբերված օրինաչափությունները հաստատելու և հակամարմինների դինամիկայի միտումների համապարփակ պատկերացում ապահովելու նպատակով կիրառվել է նաև շարժվող միջին ցուցանիշը: Այս մեթոդն օգնել է հարթելու կարճաժամկետ տատանումները և ընդգծելու ժամանակի ընթացքում դիտվող

շարժման միտումները՝ հիմնավորելով հակա-SARS-CoV-2 (N) հակամարմինների տիտրի նկատվող աճը, գազաթնակետը և հետագա անկումը (նկ. 3. դ): Հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների դեպքում դիտվել է շարունակական աճ յուրաքանչյուր երեք ամիսների կտրվածքով, որը պահպանվել է 15 ամիսների ընթացքում՝ վիճակագրորեն հավաստի առավելագույն միջին արժեքը դրսևորելով 15-րդ ամսում ( $U/mL\ 212,44 \pm 38,87$  vs  $858,51 \pm 123,33$ ,  $p < 0,0001$ ), որից հետո նկատվել է անկման միտում (նկ. 3. դ): Ստանդարտ սխալի միջինը վերջին ամիսների համար (16-21) մեծ է եղել նշված ամիսների փոքր ընտրանքի պատճառով:

Հետազոտության ընթացքում ցույց է տրվել, որ իգական սեռը, ռեզուս բացասական արյան խումբը և ՔՈՎԻԴ-19 հիվանդության ծանրությունը էականորեն ազդում են հակա-SARS-CoV-2 (N) հակամարմինների արտադրության վրա վերջնական ճշգրտված բազմաչափ լոգիստիկ ռեգրեսիայի մոդելում, որը ներառում էր բոլոր հնարավոր գործոնները (աղ. 1): Մասնավորապես նրանք, ովքեր ունեցել են ՔՈՎԻԴ-19 հիվանդության միջին կամ ծանր կլինիկական ախտանիշներ, ցույց են տվել 71,6%-ով ավելի մեծ հավանականություն արտադրելու հակա-SARS-CoV-2 (N), քան անախտանիշ կամ թեթև ախտանիշներ ունեցողները (հավանականության հարաբերակցությունը  $[OR] = 0,284$ , 95%, վստահության միջակայքը  $[CI]$ ՝ 0.130–0.620,  $p = 0,002$ ): Նմանապես իգական սեռի ներկայացուցիչների շրջանում դիտվել է հակա-SARS-CoV-2 (N) հակամարմիններ արտադրելու 63,7%-ով ավելի բարձր հավանականություն, քան տղամարդկանց շրջանում ( $OR = 0.363$ , 95%  $CI$ , 0.197–0.669,  $p < 0,001$ ):

**Աղյուսակ 1.** Հակա-SARS-CoV-2 (N) և (S) հակամարմինների՝ ՔՈՎԻԴ-19-ից ապաքինված պացիենտների շրջանում սերոպոզիտիվ լինելու կանխատեսող գործոններ. բազմաչափ լոգիստիկ ռեգրեսիոն վերլուծություն

| Կանխատեսող<br>գործոններ | հակա-SARS-CoV-2 (N) |        |        |       | հակա-SARS-CoV-2 (S) |        |       |        |
|-------------------------|---------------------|--------|--------|-------|---------------------|--------|-------|--------|
|                         | OR                  | 95% CI |        | P     | OR                  | 95% CI |       | P      |
| Ծանրություն՝ թեթև       | 0.284               | 0.130  | 0.620  | 0.002 | 0.266               | 0.128  | 0.552 | <0.001 |
| Սեռ՝ արական             | 0.363               | 0.197  | 0.669  | 0.001 | 0.554               | 0.312  | 0.984 | 0.044  |
| Rh՝ (-)                 | 3.565               | 1.085  | 11.709 | 0.036 | 1.695               | 0.748  | 3.838 | 0.206  |

Հատկանշական է, որ ռեզուս բացասական արյան խումբ ունեցող մարդիկ ունեցել են հակա-SARS-CoV-2 (N) հակամարմիններ արտադրելու մոտավորապես 3,565 անգամ ավելի մեծ հավանականություն, քան ռեզուս դրական արյան խումբ ունեցողները ( $OR = 3,565$ , 95%  $CI$ , [1.085, 11.709],  $p = 0,036$ ): Հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների արտադրության նշանակալի ցուցանիշները եղել են ՔՈՎԻԴ-19 հիվանդության ծանրությունը և սեռը: Միջին կամ ծանր ՔՈՎԻԴ-19 հիվանդությունից ապաքինված անձինք ունեցել են հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմին արտադրելու 73,4%-ով ավելի մեծ հավանականություն, քան անախտանիշ կամ թեթև հիվանդություն ունեցողները ( $OR = 0.266$ , 95%  $CI$  [0.128, 0.552],  $p < 0,001$ ):

Ուսումնասիրության ընթացքում օգտագործվել են գծային խառը մոդելներ (LMMs)՝ հնարավոր հատկանիշների (տարիք, սեռ, հիվանդության ծանրություն և ռեզուս

գործոն) և հակա-SARS-CoV-2 (N) և (S) հակամարմինների կինետիկայի միջև կապը գնահատելու համար (աղ. 2): Հաշվի առնելով, որ հետազոտվող խմբի միջին տարիքը եղել է 48-ը՝ տվյալ վերլուծության մեջ որպես գործոն վերցվել է տվյալ տարիքային շեմը, իսկ նպատակը եղել է բացահայտել այն գործոնները, որոնք ազդել են հակամարմինների գազաթնակետին հասնելու արագության և հետագայում անկման արագության վրա:

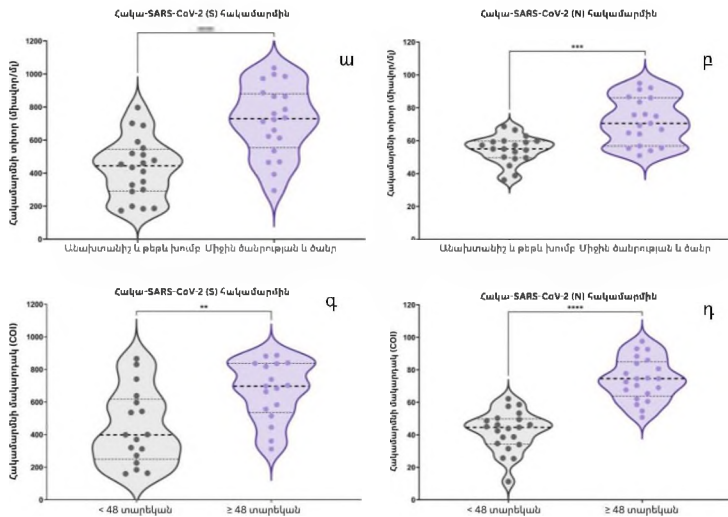
**Աղյուսակ 2.** ՔՈՎԻԴ-19-ից ապաքինված պացիենտների շրջանում 15 ամսվա ընթացքում հակա-SARS-CoV-2 (N) և (S) հակամարմինների կինետիկան պայմանավորող գործոնները

| Գործոններ                 | Հակա-SARS-CoV-2 (N)            |                |                          |                | Հակա-SARS-CoV-2 (S)            |                  |                          |                   |
|---------------------------|--------------------------------|----------------|--------------------------|----------------|--------------------------------|------------------|--------------------------|-------------------|
|                           | Հակամարմնի առավելագույն արժեքը |                | Հակամարմնի տիտրի անկումը |                | Հակամարմնի առավելագույն արժեքը |                  | Հակամարմնի տիտրի անկումը |                   |
|                           | P                              | 95% CI         | P                        | 95% CI         | P                              | 95% CI           | P                        | 95% CI            |
| Տարիքը՝ <48               | <0.001                         | (-0.85, -0.34) | 0.007                    | (0.25, 1.63)   | <0.001                         | (-55.01, -23.38) | <0.001                   | (67.96, 132.56)   |
| Rh՝ (+)                   | 0.001                          | (0.21, 0.78)   | <0.001                   | (-2.53, -1.09) | <0.001                         | (20.65, 52.32)   | 0.002                    | (-96.75, -22.48)  |
| Սեռը՝ արական              | 0.662                          | (-0.21, 0.33)  | 0.001                    | (0.47, 1.82)   | <0.001                         | (14.47, 45.60)   | <0.001                   | (103.99, 174.58)  |
| Ծանրության աստիճանը՝ թեթև | 0.558                          | (-0.33, 0.18)  | 0.213                    | (-0.24, 1.06)  | 0.473                          | (-9.79, 21.083)  | <0.001                   | (-140.23, -75.65) |

Ըստ կատարված վերլուծության՝ հակա-SARS-CoV-2 (N) հակամարմինների կինետիկան կանխատեսող գործոնները եղել են.

- ✓ *Գազաթնակետին հասնելու արագություն.* ռեզուս դրական ( $p=0.001$ , 95% CI [0.21, 0.78]) և 48 տարեկանից բարձր մասնակիցների շրջանում ( $p<0.001$ , 95% CI [-0.85, -0.34]) հակամարմինները գազաթնակետին են հասել ավելի արագ ռեզուս բացասական և մինչև 48 տարեկանների համեմատությամբ: Սեռը և հիվանդության ծանրությունը էական ազդեցություն չեն ունեցել հակամարմինների գազաթնակետին հասնելու արագության վրա:
- ✓ *Հակամարմինների անկման արագությունը.* հակամարմինների անկման ավելի մեծ արագություն դիտվել է իգական սեռի ներկայացուցիչների ( $p=0.001$ , 95% CI [0.47, 1.82]), մինչև 48 տարեկանների ( $p=0.007$ , 95% CI [0.25, 1.63]) և ռեզուս բացասական արյուն ունեցողների շրջանում ( $p<0.001$ , 95% CI [-2.53, -1.09]): Հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների կինետիկան կանխատեսող գործոնները եղել են.
- ✓ *Հակամարմինների գազաթնակետին հասնելու արագությունը.* Ռեզուս դրական ( $p<0.001$ , 95% CI [-55.01, -23.38]), իգական սեռի ( $p<0.001$ , 95% CI [14.47, 45.60]) և 48 տարեկանից բարձր մասնակիցները ( $p<0.001$ , 95% CI [67.96, 132.56]) դրսևորել են հակամարմինների գազաթնակետին հասնելու ավելի արագ ընթացք, առանց հիվանդության ծանրության աստիճանի էական ազդեցության:
- ✓ *Հակամարմինների անկման արագությունը.* հատկանշական է, որ բոլոր չորս գործոնները նշանակալիորեն կապված են եղել հակա-SARS-CoV-2 (S) անկման արագության հետ.

կանանց ( $p < 0.001$ , 95% CI [103.99, 174.58]), 48 տարեկանից ցածր ( $p < 0.001$ , 95% CI [67.96, 132.56]), ռեզու բացասական արյան խումբ ունեցող ( $p = 0.002$ , 95% CI [-96.75, -22.48]) և անախտանիշ կամ թեթև հիվանդությամբ մասնակիցների շրջանում արձանագրվել են ( $p < 0.001$ , 95% CI [-140.23, -75.65]):



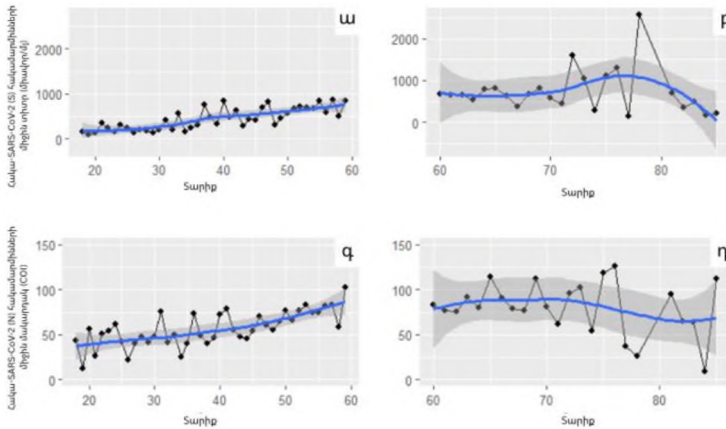
**Նկար 4.** Վիոլինային գծապատկերները (violin plots) ներկայացնում են հակա-SARS-CoV-2 (S) և (N) հակամարմինների բաշխումը՝ ըստ հիվանդության ծանրության աստիճանի (ա, բ) և տարիքային խմբերի

Բացի այդ, հակա-SARS-CoV-2 (N) և (S) հակամարմինների տիտրի բաշխումն ըստ հիվանդության ծանրության և տարիքի պատկերվել է վիոլինային գրաֆիկների միջոցով (նկ. 4): Այս գրաֆիկները տալիս են հակամարմինների մակարդակների բաշխման և կենտրոնական միտումների վերաբերյալ համապարփակ պատկերացում տարբեր տարիքային ( $>48$  տ և  $\leq 48$  տ) և ծանրության խմբերում (միջինից մինչև ծանր և անախտանիշից մինչև թեթև): Հետազոտության արդյունքում ցույց է տրվել, որ հակա-SARS-CoV-2 (S) և հակա-SARS-CoV-2 (N) հակամարմինների տիտրերը անախտանիշ և թեթև խմբի դեպքում նույնիսկ 3-րդ քվարտիլում (75-րդ պերցենտիլ), շատ ավելի ցածր են, քան միջին ծանրության և ծանր խմբի մեդիանը (նկ. 4. ա, բ):

<48 և  $\geq 48$  տարիքային խմբերում հակա-SARS-CoV-2 (S) և հակա-SARS-CoV-2 (N) հակամարմինների տիտրերի համեմատությունը նույնպես բացահայտել է վիճակագրականորեն նշանակալի տարբերություն ( $p < 0.0001$ ) (նկ. 4. գ, դ)՝ ցուցաբերելով հակա-SARS-CoV-2 (N) ավելի կենտրոնացված բաշխում, իսկ հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների տվյալները տատանվում են ավելի լայն տիրույթում:

Հակա-SARS-CoV-2 (N) և հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների տիտրերի տարիքային դինամիկայի վերլուծությունը ցույց է տվել հակամարմինների մակարդակի գծային աճ <60 տարիքային խմբում (նկ. 4. ա, գ): 60 և բարձր տարիքային խմբում հակամարմինների տիտրերի հետագիծը տարբերվել է հակամարմինների երկու տեսակների միջև: Հակա-SARS-CoV-2 (S)

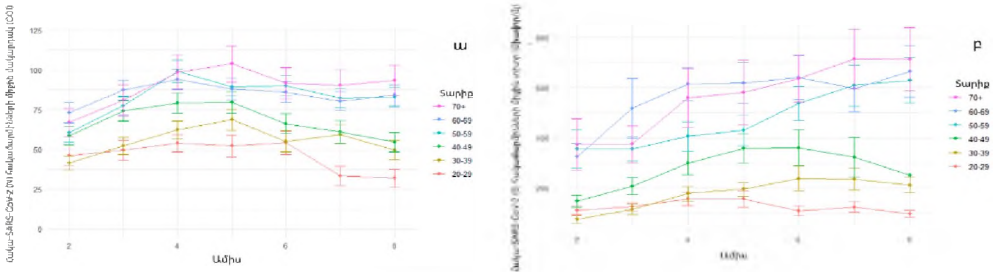
հակամարմինների տիտրը շարունակել է աճել մինչև 75 տարեկան, որից հետո նկատվել է տիտրի նվազում (նկ. 5. բ): Ի տարբերություն դրա՝ հակա-SARS-CoV-2 (N) հակամարմինների մակարդակը մնացել է գրեթե նույն ցուցանիշների վրա 60-75 տարիքային խմբում, և սկսել է նվազել բարձր տարիքային խմբում (նկ. 5. դ): Հատկանշական է, որ հակամարմինների տիտրերի փոփոխականությունն ավելի մեծ է եղել տարեցների խմբում ( $\geq 60$ ), որը տարիքային խմբի երկու գրաֆիկներում գրանցվել է ավելի լայն վատահության միջակայքերով (նկ. 5. բ, 5. դ):



**Նկար 5.** Հակա-SARS-CoV-2 (S) և հակա-SARS-CoV-2 (N) հակամարմինների դինամիկան ըստ տարիքի: ա, գ ներկայացված է հակա-SARS-CoV-2 (S) և (N) հակամարմինների միջին մակարդակի փոփոխությունը <60 տարեկան մասնակիցների շրջանում: բ, դ ցույց է տալիս հակա-SARS-CoV-2 (S) և (N) հակամարմինների միջին մակարդակի փոփոխությունները  $\geq 60$  տարեկան մասնակիցների շրջանում:

Հակա-SARS-CoV-2 հակամարմինների դինամիկ զարգացումն առավել հստակ պատկերացնելու նպատակով հետազոտվող մասնակիցները բաժանվել են վեց տարիքային ենթախմբերի՝ 10 տարվա միջակայքով: Հակա-SARS-CoV-2 (N) հակամարմինների դեպքում բոլոր տարիքային խմբերում դիտվել է միանման պատկեր՝ գմբեթաձև կորով, որը դրսևորվել է հակամարմինների տիտրի աճով առաջին 4-5 ամիսների ընթացքում, որին հաջորդել է տիտրի դանդաղ անկումը (նկ. 6. ա): Ի հակադրություն դրա, հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների դեպքում նկատվել են տարիքային տարբերություններ: Մինչև 49 տարեկանների խմբում հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների գագաթնակետը գրանցվել է 4-5-րդ ամիսներին, որին հաջորդել է նվազման միտում (նկ. 6. բ): 50 տարեկանից բարձր տարիքային խմբում հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների տիտրերը շարունակել են աճել մինչև 8-րդ ամիս՝ գերազանցելով 800 U/mL մակարդակը: Տարիքային տարբեր խմբերի՝ նույն ամսվա միջին արժեքների համեմատության արդյունքում գրանցվել են վիճակագրական նշանակալի տարբերություններ բազմաթիվ դեպքերում ( $p < 0.05$ ): Թեև տարբեր տարիքային խմբերում հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների դինամիկայում հայտնաբերվել են նկատելի տարբերություններ, սակայն ամսական միջին տիտրերի միջև վիճակագրորեն նշանակալի տարբերություն չի արձանագրվել, որը, հավանաբար պայմանավորված է եղել նմուշի փոքր քանակով:

Հակամարմինների որակի և ֆունկցիոնալ ակտիվության տարիքային տարբերությունները գնահատելու նպատակով հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների ավիդությունը և չեզոքացնող հատկությունը որոշվել է երկու ժամանակային կետերում՝ ՊՇՌ հաստատումից 3-րդ և 9-րդ ամիսներին:



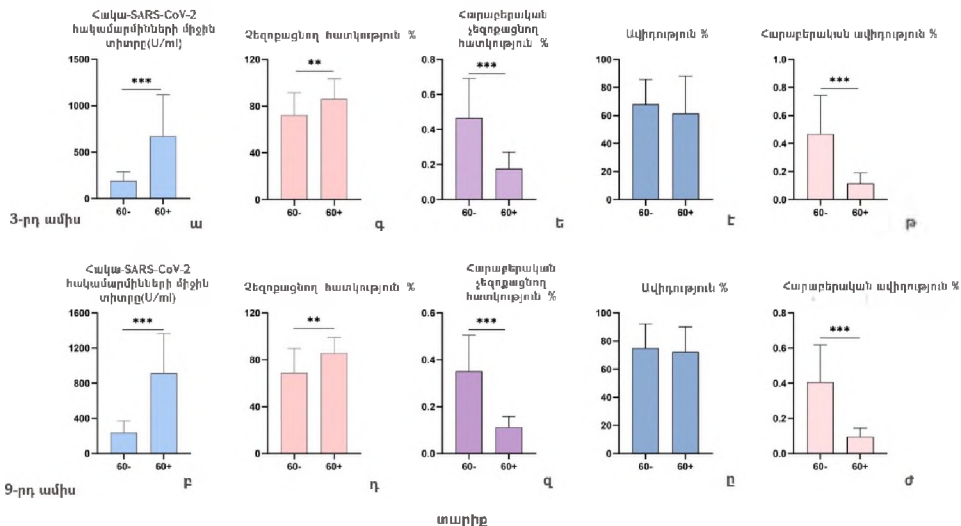
**Նկար 6.** Հակամարմինների դինամիկան տարբեր տարիքային խմբերում 10 տարվա միջակայքով (2-8 ամիս):  
 ա. ցուցադրում է հակա-SARS-CoV-2 (N) հակամարմինների մակարդակի փոփոխության հետազոծը:  
 բ. պատկերում է հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների մակարդակի փոփոխության հետազոծը:

Հակամարմինների միջին կոնցենտրացիան տարեց խմբում երկու դիտարկվող ժամանակային կետերում 3.5-3.9 անգամ բարձր է եղել երիտասարդների համեմատությամբ: Բնադրված դեպք-հսկիչ ուսումնասիրության տվյալների վերլուծությամբ պարզվել է, որ երկու ժամանակային կետերում էլ  $\geq 60$  տարիքային խմբում հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների չեզոքացնող ունակությունը բարձր է եղել  $<60$  տարիքային խմբի հետ համեմատած ( $p < 0.01$ ):

Սակայն, հարաբերական չեզոքացման գործակիցը, որը սահմանվում է որպես չեզոքացման հատկության հարաբերակցությունը հակամարմինների տիտրին, 2.7–3 անգամ բարձր է եղել  $<60$  տարեկան մասնակիցների շրջանում ( $p < 0.0001$ )՝ վկայելով երիտասարդների մոտ նույն ֆունկցիոնալ ակտիվության համար ավելի արդյունավետ հակամարմինների սինթեզի մասին (նկ. 7. ա, բ, գ):

Հաշվարկված միջին ավիդության արժեքների համեմատական վերլուծությամբ երիտասարդ և տարեց խմբերի միջև վիճակագրականորեն նշանակալի տարբերություն չի հայտնաբերվել ( $p > 0.05$ ) (նկ. 7. է, ը): Ի տարբերություն դրա՝ հարաբերական ավիդության արդյունքները (նկ. 7. թ, ժ) ցույց են տվել, որ  $<60$  տարեկան մասնակիցների խմբում հարաբերական ավիդության միջին արժեքը չորս անգամ բարձր է, քան  $\geq 60$  տարիքային խմբում ( $p < 0.05$ ): Բացի այդ, 9-րդ ամսում բոլոր տարիքային խմբերում ավիդության միջին մակարդակը զգալիորեն բարձր է եղել՝ համեմատած 3-րդ ամսվա հետ:





**Նկար 7.** Հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների ֆունկցիոնալ ակտիվությունը 3-րդ և 9-րդ ամիսների ընթացքում երկու տարիքային խմբերում (մինչև 60 և 60-ից բարձր): Գրաֆիկում ներկայացված են հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների փոխորդ (ա, բ), չեզոքացնող հատկության (գ, դ), հարաբերական չեզոքացման (ե, զ), ավիդության (է, ը) և հարաբերական ավիդության (թ, ժ) ցուցանիշները 3-րդ և 9-րդ ամիսների ընթացքում երկու տարիքային խմբերում (մինչև 60 և 60 և բարձր):

Հակամարմինների արտադրության վրա հնարավոր իմունաբանական տարիքային տարբերությունները պարզելու նպատակով գնահատվել են ԻԼ-4 և ԻԼ-2 ցիտոկինների մակարդակները երկու տարիքային խմբերում: Վերլուծության արդյունքները ցույց են տվել, որ ԻԼ-4-ի կոնցենտրացիան տարեց խմբում (30.19 պգ/մլ) զգալիորեն բարձր է եղել, քան երիտասարդ խմբում (23.52 պգ/մլ), մինչդեռ ԻԼ-2-ի մակարդակը տարեցների դեպքում եղել է անչափելի (0.00 պգ/մլ)՝ երիտասարդ խմբի համեմատությամբ (4.24 պգ/մլ): Երկու ցիտոկինների դեպքում էլ հայտնաբերված տարբերությունները եղել են վիճակագրորեն նշանակալի ( $p < 0.05$ ):

Սույն պոպուլյացիոն հետազոտության շրջանակներում իրականացվել է հակա-SARS-CoV-2 (N) և հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների դինամիկայի համապարփակ և երկարաժամկետ գնահատում՝ ՔՈՎԻԴ-19 հիվանդությունից հետո 21 ամսվա ընթացքում: Հետազոտության արդյունքները վկայում են դիտարկվող ողջ ժամանակահատվածում SARS-CoV-2 վիրուսի ինչպես նույնիսկ ապստոյան, այնպես էլ սպայք սպիտակուցների նկատմամբ հակամարմինների շնադրականության (սերոպոզիտիվություն) բարձր մակարդակի մասին, որը դրսևորվել է մասնակիցների 94.5%-ի շրջանում հակա-SARS-CoV-2 (N), իսկ 95.9%-ի շրջանում՝ հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների դրական արժեքների գրանցմամբ:

Ուսումնասիրության ընթացքում դիտվել է հակա-SARS-CoV-2 (N) հակամարմինների աճ մինչև 4-6-րդ ամիսներ, ապա աստիճանական անկում, թեև 21-ամսյա դիտարկման ընթացքում հակամարմինների դրական մակարդակը պահպանվել է, և միայն 24 մասնակիցների դեպքում է դիտվել չափելի մակարդակի կորուստ: Այս փաստը հիմք է տալիս ենթադրելու, որ նույնիսկ ապստոյան

սպիտակուցի նկատմամբ ձևավորվում է կայուն հումորալ պատասխան, որը պահպանվում է նույնիսկ վարակից երկար ժամանակ անց՝ վերահաստատելով վերջիններիս հայտնաբերման դերը որպես տարած կորոնավիրուսային հիվանդության հավաստի ցուցանիշ: Ի տարբերություն նուկլեոկապսիդային սպիտակուցի նկատմամբ ձևավորված իմունային պատասխանի, հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինները դրսևորել են շարունակական աճի միտում հետազոտության ողջ ընթացքում՝ գազաթնակետին հասնելով 15-րդ ամսին և վկայելով սպայք սպիտակուցի նկատմամբ երկարատև հումորալ իմունային պատասխանի ձևավորման մասին:

Հետազոտության հաջորդ խնդիրը եղել է նույնականացնել այն կանխատեսող գործոնները, որոնք նպաստում են հակամարմնային պատասխանի ձևավորմանը: Այս համատեքստում հնարավոր է եղել առանձնացնել գործոնների երկու խումբ՝

✓ **ընդհանուր կանխատեսող գործոններ**, որոնք բնորոշ են և՛ հակա-SARS-CoV-2 (N), և՛ հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների ձևավորմանը,

✓ **հատուկ կանխատեսող գործոններ**, որոնք առավելապես բնորոշ են կա՛մ հակա-SARS-CoV-2 (N), կա՛մ հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմիններով միջնորդված իմունային պատասխանին:

Պարզվել է, որ հիվանդության ծանրությունը և իգական սեռը գործում են որպես ընդհանուր կանխատեսող գործոններ, որոնք պայմանավորում են ինչպես հակա-SARS-CoV-2 (N), այնպես էլ հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների ձևավորումը: Այսպես, կանայք և այն մասնակիցները, ում հիվանդությունն ընթացել է միջին ծանրությամբ կամ ծանր, առավել մեծ հավանականություն ունեն արտադրելու երկու տեսակի հակամարմիններ: Վերլուծելով ռեզուս գործոնի դերը հակա-SARS-CoV-2 հակամարմինների արտադրության գործընթացում՝ պարզվել է, որ ռեզուս բացասական մասնակիցները դրսևորել են հակա-SARS-CoV-2 (N) հակամարմինների սինթեզի ավելի մեծ հավանականություն, մինչդեռ հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների մակարդակների վրա ռեզուս գործոնը էական ազդեցություն չի ունեցել: Այս արդյունքների հիման վրա ռեզուս գործոնը սահմանվել է որպես հակա-SARS-CoV-2 (N) հակամարմինների ձևավորման հատուկ կանխատեսող գործոն:

Հակա-SARS-CoV-2 (S) և հակա-SARS-CoV-2 (N) հակամարմինների տիտրի աճն ու հետագա անկման տեմպերը ձևավորող գործոնների բացահայտմանն ուղղված խորքային վերլուծությամբ կարելի է ենթադրել, որ ռեզուս դրական անհատները և  $\geq 48$  տարեկան անձինք ցուցաբերել են գազաթնակետային մակարդակին ավելի արագ հասնելու ցուցանիշներ ինչպես հակա-SARS-CoV-2 (N), այնպես էլ հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների համար: Տարիքն ու սեռը իրենց հերթին զգալի ազդեցություն են ունեցել հակամարմինների քայքայման տեմպերի վրա, որտեղ կանայք և երիտասարդ մասնակիցները դրսևորել են հակամարմինների ավելի արագ անկում: Իգական սեռի շրջանում դիտվել է հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների գազաթնակետին հասնելու ավելի արագ ընթացք: Հիվանդության ծանրությունը եղել է հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների քայքայման տեմպի հատուկ կանխատեսող գործոն՝ դրսևորելով հակամարմինների ավելի արագ անկում անախտանիշ և թեթև ընթացքով մասնակիցների շրջանում:

Չնայած ընդունված այն տեսակետին, որ իմունաձեռացումը հանգեցնում է հումորալ իմունային պատասխանի նվազման տարեց անձանց շրջանում՝ մեր ուսումնասիրության

վերլուծության արդյունքները հակասում են այդ ավանդական մոտեցմանը: Մասնավորապես, 1528 անձանց 21-ամսյա դիտարկման ընթացքում  $\geq 60$  տարեկան անձանց շրջանում արձանագրվել է հակա-SARS-CoV-2 (S) և հակա-SARS-CoV-2 (N) հակամարմինների էապես բարձր մակարդակ՝ երիտասարդ և միջին տարիքային խմբերի համեմատությամբ: Այս երևույթի բացատրություններից մեկը կարող է լինել իմունաբանական դիսֆունկցիան՝ ուղեկցվող ոչ պաշտպանիչ հակամարմինների մեծ քանակի արտադրությամբ: Guthmiller-ի և համահեղինակների (2021) կողմից իրականացված ուսումնասիրության համաձայն՝ տարեց մասնակիցների շրջանում նկատվել է հակա-SARS-CoV-2 հակամարմինների տիտրի զգալի աճ, որը, սակայն, չի ուղեկցվել վիրուսի չեզոքացման հատկության բարելավմամբ: Բացի դրանից, տարիքային բորբոքային պրոցեսների արդյունքում պրոբորբոքային ցիտոկինների (IL-6 և IL-8) կուտակումը, կարող է խթանել հակամարմինների արտադրությունը, ներառյալ՝ պոտենցիալ վնասակար աուտոհակամարմինները (Valentino et al., 2024): Սա ևս կարող է բացատրել տարեցների շրջանում արձանագրված հակամարմինների բարձր մակարդակը (Alosaimi et al., 2021, Jiang et al., 2021): Ի վերջո, հակամարմինների տիտրերի տարբերությունները հնարավոր է բացատրել նոր պաթոգենի նկատմամբ իմունային պատասխանի յուրահատկություններով:

Հետազոտության արդյունքում արձանագրվել է հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների գմբեթաձև դինամիկա. 30–49 տարիքային խմբում տիտրերը հասել են գագաթնակետի 4–6 ամիսների ընթացքում, որին հաջորդել է աստիճանական անկումը: Ի հակադրություն  $\geq 50$  տարիքային խմբում դիտարկվել է հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների շարունակական աճ՝ առնվազն մինչև 8 ամիս տևողությամբ: Հատկանշական է, որ թեև մեր ուսումնասիրության մեջ 50–59 տարիքային խումբը դասվել է որպես «ավելի երիտասարդ» խումբ, նրանց իմունային պատասխանը համընկել է  $\geq 60$  տարիքային խմբի պատասխանի հետ: Այս դիտարկումը կարևոր է հաշվի առնել պատվաստման ռազմավարությունների մշակման գործընթացում:

50 տարեկանից բարձր պացիենտների շրջանում հակամարմինների երկարատև արտադրությունը բացատրող վարկածներից մեկը կարող է լինել տարեցների շրջանում վիրուսային մնացորդների պահպանումն ու մեծ վիրուսային բեռը, որը հանգեցնում է անտիգենային մեծ ազդեցության (Smorenberg et al., 2020): Տարեցների օրգանիզմում վիրուսային մնացորդների կուտակման հավանականությունը, զուգորդված տարիքային իմունաբանական փոփոխություններով, տրամաբանական և ողջամիտ բացատրություն կարող է լինել հակամարմինների շարունակական սինթեզի համար: Թեև սա կարող է ենթադրել երկարատև պաշտպանություն, սակայն միևնույն ժամանակ կարող են առաջ գալ մի շարք հարցեր, մասնավորապես՝ պայմանավորված հակամարմինների ֆունկցիոնալությամբ, կրկնավարակումով կամ հիվանդության ծանր ընթացքից պաշտպանելու հատկությամբ հետ կապված, որոնք դեռևս պետք է ուսումնասիրվեն և հստակեցվեն:

Վիրուսային պաշտպանիչ հակամարմինների հիմնական բնութագրիչներից մեկը վիրուսի չեզոքացման նպատակով դրանց կապվելու հատկությունն է կենսական նշանակություն ունեցող էպիտոպների հետ: Չնայած վիրուսները կարող են խթանել մեծ քանակությամբ հակամարմինների առաջացումը, սակայն դրանք միշտ չէ, որ նպաստում են վիրուսի չեզոքացմանը կամ պաշտպանում օրգանիզմը վիրուսի տարածումից (Hangartner և համահեղինակներ, 2006, Pulendran & Ahmed, 2011):

60 տարեկանից բարձր անձանց շրջանում հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների տիտրը եղել է 3.5–3.9 անգամ ավելի բարձր <60 տարեկանների համեմատությամբ: Այս խմբում արձանագրվել է նաև ավելի բարձր չեզոքացնող հատկություն՝ վարակից հետո ինչպես 3-րդ, այնպես էլ 9-րդ ամիսներին: Սակայն երբ համեմատվել է հարաբերական չեզոքացնող հատկությունը, տարեցների շրջանում արձանագրվել են էապես ավելի ցածր ցուցանիշներ: Այս դիտարկումը ենթադրում է, որ  $\geq 60$  տարիքի անձանց շրջանում արտադրվում է հակամարմինների ավելի մեծ քանակություն, որը կապահովի վիրուսի չեզոքացման անհրաժեշտ ազդեցությունը:

Այս դիտարկումը ենթադրում է, որ  $\geq 60$  տարեկան անձանց անհրաժեշտ է հակամարմինների ավելի մեծ քանակություն, որպեսզի ապահովվի <60 տարեկան անձանց հետ հակամարմինների չեզոքացնող ազդեցություն համադրելիություն:

Թեև մեր ուսումնասիրության ընթացքում <60 և  $\geq 60$  տարեկան մասնակիցների շրջանում ավիդության ցուցանիշների միջև տարբերություն չի գրանցվել, սակայն հարաբերական ավիդության ցուցանիշները ևս 4 անգամ ավելի բարձր են եղել <60 տարեկան մասնակիցների շրջանում՝ դրանով իսկ ևս մեկ հիմք տալով ենթադրելու տարեցների շրջանում հակամարմինների ֆունկցիոնալ թերաթժեքության վերաբերյալ:

Հաշվի առնելով, որ չեզոքացնող հատկություն չունեցող հակամարմինները կատարում են նաև էֆեկտոր գործառույթներ՝ իրավիճակը դառնում է առավել բարդ: Ըստ մասնագիտական գրականության տվյալների՝ չեզոքացնող կամ մասնակի չեզոքացնող հակամարմինները կարող են միանալ վիրուսին և խթանել դրա ներթափանցումը Fc-ռեցեպտոր դրական բջիջների մեջ, կամ հանգեցնել ցիտոկինների ու քեմոկինների գերարտադրմանը՝ առաջացնելով հյուսվածքային վնասում (Qi et al., 2022) և զարգացնելով հակամարմիններով պայմանավորված ուժգնացում (Antibody-Dependent Enhancement) կոչվող երևույթ: Այսպիսով, անհրաժեշտ են լրացուցիչ հետազոտություններ՝ տարեցների շրջանում հակամարմինների բարձր մակարդակի դերը գնահատելու նպատակով:

Հակամարմինների արտադրության ուժգնացման մեխանիզմները պարզելու նպատակով մեր հետազոտության շրջանակներում գնահատվել են նաև ԻԼ-2 և ԻԼ-4 ցիտոկինների մակարդակները: Մեր ուսումնասիրության ընթացքում տարեց անձանց շրջանում արձանագրված ԻԼ-4-ի բարձր մակարդակը կարող է արտացոլել օրգանիզմի փորձը՝ խթանելու հումորալ իմունային պատասխանը, քանի որ տարեցների շրջանում բջջային իմունային ակտիվությունը սովորաբար թուլացած է: Վերջին փաստի մասին է վկայում իմունաժերացմանն ուղեկցող ԻԼ-2-ի նվազումը (Leng & Goldstein, 2010), որը համահունչ է նաև մեր ստացած արդյունքներին: Այսպիսով, ԻԼ-4-ի բարձրացումը զուգակցված ԻԼ-2-ի նվազմամբ կարելի է դիտարկել որպես իմունային պատասխանի ուղղությունը դեպի հակամարմինների սինթեզի ուժգնացում և T-բջջային թերությունների փոխհատուցման մեխանիզմ տարեցների շրջանում:

Այսպիսով, տվյալ ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ տարիքային փոփոխությունները զգալի ազդեցություն են թողնում ինչպես հակամարմինների քանակի, այնպես էլ որակական հատկանիշների վրա կորոնավիրուսային հիվանդությունից ապաքինված անձանց շրջանում: Ավելի մեծ տարիքային խմբերում հակամարմինների առավել բարձր ցուցանիշները կարող են պայմանավորված լինել «ոչ ֆունկցիոնալ» կամ «թերի» հակամարմինների արտադրությամբ:

## ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. 21-ամսյա ուսումնասիրության արդյունքում ՔՈՎԻԴ-19-ից ապաքինված պացիենտների 95%-ի շրջանում հայտնաբերվել է հակա-SARS-CoV-2 (S) և (N) հակամարմինների դրական մակարդակ:
2. 60 և բարձր տարիքային խմբում արձանագրվել է զգալիորեն բարձր հակա-SARS-CoV-2 (S) և (N) հակամարմինների մակարդակ 60-ից ցածր տարիքային խմբի համեմատությամբ:
3. Հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների դինամիկայում դիտվել են տարիքային տարբերություններ. 20–49 տարեկանների շրջանում տիտրը բարձրացել է մինչև 5–6 ամիս, այնուհետև ցուցաբերել նվազման միտում, մինչդեռ  $\geq 50$  տարիքային խմբում աճը շարունակվել է մինչև 8-րդ ամիս:
4. Տարիքը, սեռը, հիվանդության ծանրության աստիճանը և ռեզուս գործոնը կարող են դիտարկվել որպես հակա-SARS-CoV-2 (S) և (N) հակամարմինների արտադրության ու կինետիկայի վրա ազդող գործոններ:
5. 60 և բարձր տարիքային խմբում իզական սեռի ներկայացուցիչների շրջանում դիտվել է հակամարմինների ավելի բարձր մակարդակ՝ անկախ հիվանդության ծանրությունից:
6. 60 և բարձր տարիքային խմբում հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների ֆունկցիոնալ ակտիվությունը՝ արտահայտված հարաբերական ավիդության և չեզոքացման հատկության ցուցանիշներով, եղել է ավելի ցածր՝ <60 տարիքային խմբի համեմատությամբ:
7. 60 և բարձր տարիքային խմբի պացիենտների շրջանում արձանագրվել է Ի-4-ի բարձր և Ի-2-ի ցածր կոնցենտրացիա 60-ից ցածր տարիքային խմբի համեմատությամբ:
8. Տարիքային գործոնը, փոփոխելով SARS-CoV-2 վիրուսի սպայք և նուկլեոկապսիդ սպիտակուցների հանդեպ արտադրված հակամարմինների մակարդակն ու հակա-SARS-CoV-2 (S) հակամարմինների ֆունկցիոնալ ակտիվությունը, նշանակալի ազդեցություն է թողնում ՔՈՎԻԴ-19-ից հետո ձևավորված հումորալ իմունային պատասխանի վրա:

## ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԱՌԱՋԱՐԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

Տվյալ հետազոտության արդյունքների հիման վրա կատարել ենք հետևյալ գործնական առաջարկությունները՝

1. **Պատվաստման ռազմավարությունների անհատականացում ըստ տարիքային խմբերի**  
Պատվաստումները պլանավորելիս և դեղաչափերն ընտրելիս հաշվի առնել պացիենտների տարիքային առանձնահատկությունները՝ նկատի ունենալով  $\geq 60$  տարիքային խմբում արձանագրված հակամարմինների բարձր մակարդակը, սակայն հարաբերականորեն փոքր ֆունկցիոնալ ակտիվության հանգամանքը: Սա կարող է նպաստել տարբեր տարիքային խմբերում պատվաստումների ինտերվալների կամ խթանիչ դեղաչափերի հաճախականության օպտիմալացմանը:

2. **Հետպատվաստումային մոնիթորինգի մեթոդաբանության բարելավում**  
Նկատի ունենալով, որ հակամարմինների քանակական և որակական ցուցանիշները տարիքային առումով տարբերվում են՝ նպատակահարմար է հետպատվաստումային մոնիթորինգի ընթացքում կատարել ոչ միայն ընդհանուր հակամարմինների մակարդակի, այլև նրանց չեզոքացնող ակտիվության և ավիդության գնահատում՝ իմուն պատասխանի իրական արդյունավետությունը որոշելու համար:
3. **Իմունաբանական գնահատման նոր չափանիշների սահմանում**  
Մշակել համալիր գնահատման չափորոշիչներ, որոնք կներառեն հակամարմինների քանակը և որակական ցուցանիշները (ավիդություն, վիրուսի չեզոքացում)՝ հնարավորություն տալով ավելի ճշգրիտ բնութագրելու պացիենտի իմունային կարգավիճակը և կանխատեսելու պաշտպանիչ պատասխանի տևողությունը:
4. **Սեռային գործոնի ներառում իմունաբանական վերլուծություններում**
5. Նկատի ունենալով, որ  $\geq 60$  տարիքային խմբի կանանց շրջանում արձանագրվել է հակամարմինների բարձր տիտր՝ անկախ հիվանդության ծանրությունից, ուստի նպատակահարմար է հետագա ուսումնասիրություններում և կլինիկական մոնիթորինգում դիտարկել սեռային գործոնը՝ որպես իմունային պատասխանի ուժեղության և պահպանման տևողության վրա ազդող պարամետր:
6. **Հետազոտական ծրագրերում հակամարմինների որակական ուսումնասիրությունների ներառում**  
Առաջարկվում է ապագա հետազոտություններում շեշտը դնել ոչ միայն հակամարմինների քանակի, այլև նրանց ֆունկցիոնալ բնութագրերի վրա, ներառյալ՝ ոչ ֆունկցիոնալ կամ թերի հակամարմինների հայտնաբերումը:

## Ատենախոսության թեմայով հրապարակված աշխատանքների ցանկ

1. Movsisyan, M., Harutyunyan, H., Movsisyan, K., Kasparova, I., Hakobyan, A., & Yenkovyan, K. (2025). Age-related peculiarities of antibody-mediated humoral immune response following SARS-CoV-2 infection. *Experimental Gerontology*, 203, 112735, <https://doi.org/10.1016/j.exger.2025.112735> (WoS IF 4.3 (2024), Q1)
2. Movsisyan, M., Truzyan, N., Kasparova, I., Chopikyan, A., Sawaged, R. E., Bedross, A., ... & Yenkovyan, K. (2024). Tracking the evolution of anti-SARS-CoV-2 antibodies and long-term humoral immunity within 2 years after COVID-19 infection. *Scientific Reports*, 14(1), 13417. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-64414-9> (WoS IF 3.9 (2024), Q1)
3. Возрастные изменения в иммунной системе при старении организма, Բժշկություն, գիտություն և կրթություն, 2024, հ.37, էջ 43-51
4. Movsisyan, M., Chopikyan, A., Kasparova, I., Hakobjanyan, G., Carrat, F., Sukiasyan, M., ... & Yenkovyan, K. (2022). Kinetics of anti-nucleocapsid IgG response in COVID-19 immunocompetent convalescent patients. *Scientific Reports*, 12(1), 12403, <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16402-0> (WoS IF 4.6 (2022), Q1)
5. Movsisyan, M., Carrat, F., Mekinian, A., Yenkovyan, K., Movsisyan, M., Chopikyan, A., ... & Yenkovyan, K. (2021). Cinétique et facteurs associés à la réponse humorale de l'infection Cov-19. *La Revue de médecine interne*, 42, A328.

## AGE-RELATED PECULIARITIES OF ANTIBODY-MEDIATED HUMORAL IMMUNE RESPONSE FOLLOWING SARS-COV-2 INFECTION

**Key words:** aging, COVID-19, anti-SARS-CoV-2 (S) antibody, anti-SARS-CoV-2 (N) antibody, neutralization, avidity

### Abstract

During the coronavirus pandemic declared by the WHO in 2020, the vulnerability of older adults to infections and their higher risk of severe disease outcomes became evident once again. According to the literature, individuals aged 65 years and older were more likely to be hospitalized, admitted to intensive care units, and at a higher risk of death compared with younger adults. While mortality from COVID-19 was extremely low among children and young adults - 0.002% at age 10 and 0.01% at age 25 - it increased progressively with age, reaching 0.4% at age 55, 1.4% at 65, 4.6% at 75, and 15% at 85. These differences are primarily attributed to immunosenescence and the presence of chronic comorbidities.

Although the majority of individuals develop antiviral antibodies in the blood several weeks after SARS-CoV-2 infection, their quantity and duration vary considerably and depend on multiple factors. Evidence from previous viral infections indicates that elderly individuals often exhibit a weakened immune response to both infection and vaccination, characterized by lower antibody titers and reduced vaccine efficacy. However, the functional characteristics of these antibodies - particularly neutralizing capacity and avidity - remain insufficiently studied in older adults.

Despite the numerous of publications on COVID-19 and the significant advances in understanding the immune response to SARS-CoV-2, many questions regarding age-related peculiarities of humoral protection remain unanswered. Early studies have produced contradictory findings: some reported lower antibody titers and neutralizing capacities among older adults, whereas others demonstrated preserved or even enhanced humoral responses compared with younger individuals. This inconsistency may be explained by heterogeneous study designs, differences in infection and vaccination history, and the absence of standardized methodological approaches, all of which limit reliable conclusions about the true impact of aging on immune responses.

Thus, investigating the stability and qualitative characteristics of antibody responses - including their functional activity - among older adults remains a highly relevant research topic.

The aim of this study was to examine the age-related peculiarities of the anti-SARS-CoV-2 antibody-mediated humoral immune response in individuals recovered from COVID-19.

A prospective cohort study was conducted, followed by a nested case-control design. The study took place at the "Heratsi" No. 1 University Hospital Complex from August 2020 to March 2022. It included 1611 convalescent COVID-19 patients aged 18 years and older who had a positive SARS-CoV-2 RT-PCR result at least 3–4 weeks prior to enrollment. The follow-up period lasted 21 months, during which serial blood sampling

was performed at one-month intervals. Serum samples were analyzed for anti-SARS-CoV-2 (S) and (N) antibodies, avidity and neutralizing capacity of anti-SARS-CoV-2 (S) antibodies, and cytokines IL-4 and IL-2.

The results demonstrated that 95% of convalescent patients maintained positive levels of anti-SARS-CoV-2 (S) and (N) antibodies throughout the 21-month period. Participants aged  $\geq 60$  years exhibited significantly higher titers of anti-SARS-CoV-2 (S) antibodies compared with those  $< 60$  years. The antibody dynamics also showed age-dependent differences: in individuals aged 20–49 years, anti-SARS-CoV-2 (S) antibody titers increased up to 5–6 months before declining, whereas in those aged  $\geq 50$  years, the rise continued until approximately the 8th month.

Evaluation of antibody avidity and neutralizing activity revealed that the functional capacity of anti-SARS-CoV-2 (S) antibodies was lower among participants aged  $\geq 60$  years compared with those  $< 60$ . Cytokine assessment showed higher IL-4 and lower IL-2 concentrations in the  $\geq 60$  age group, suggesting a predominance of the humoral immune response in older individuals.

In summary, this study demonstrated that age-related changes significantly influence both the quantity and quality of antibody responses in individuals recovered from COVID-19. Higher levels of anti-SARS-CoV-2 (S) and (N) antibodies were observed in older adults, however, based on the relative avidity and neutralization indices of anti-SARS-CoV-2 (S) antibodies, this may reflect the production of non-functional or partially functional antibodies.

**МАРИАМ РУБИКОВНА МОВСИСЯН**

## **ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АНТИТЕЛО-ОПОСРЕДОВАННОГО ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПОСЛЕ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2**

**Ключевые слова:** старение, COVID-19, антитела к SARS-CoV-2 (S), антитела к SARS-CoV-2 (N), нейтрализация, авидность

### **Аннотация**

Во время пандемии коронавирусной инфекции, объявленной ВОЗ в 2020 году, вновь стала очевидной уязвимость пожилых людей к инфекциям и высокий риск тяжелых исходов заболевания в этой возрастной группе. Согласно данным литературы, пожилые лица в возрасте 65 лет и старше были более склонны к госпитализации, переводу в отделение реанимации и имели более высокий риск смерти по сравнению с молодыми. В то время как уровень смертности от COVID-19 у детей и молодых лиц был крайне низким – 0,002 % в 10 лет и 0,01 % в 25 лет – с возрастом он прогрессивно повышался, достигая 0,4 % в 55 лет, 1,4 % в 65 лет, 4,6 % в 75 лет и 15 % в 85 лет. Эти различия, в первую очередь, обусловлены процессом иммунного старения и наличием хронических заболеваний.

По данным различных исследований, хотя у большинства людей через несколько недель после коронавирусной инфекции в сыворотке крови выявляются противовирусные антитела, их количество и период сохранения в крови значительно



варьируют и зависят от множества факторов. Опыт изучения других вирусных инфекций показывает, что у пожилых людей часто наблюдается ослабленный иммунный ответ как на инфекцию, так и на вакцинацию, что проявляется более низкими титрами антител и снижением эффективности вакцин. Однако функциональные характеристики этих антител - в частности, их нейтрализующее свойство и авидность - у пожилых людей до сих пор изучены недостаточно.

Несмотря на многочисленные публикации, посвящённых COVID-19, и значительный прогресс в понимании иммунного ответа на SARS-CoV-2, многие вопросы, касающиеся возрастных особенностей гуморальной защиты, остаются открытыми. Исследования, проведённые на ранних этапах пандемии, показали противоречивые результаты: в одних работах у пожилых пациентов отмечались более низкие титры антител и нейтрализующее свойство, тогда как другие исследования описывали сохранённый или даже усиленный гуморальный ответ по сравнению с молодыми лицами. Такая вариабельность может быть обусловлена гетерогенностью дизайна исследований, различиями в истории инфицирования и вакцинаций, а также отсутствием стандартизированных методологических подходов, что ограничивает возможность достоверной оценки реального влияния старения на иммунный ответ.

Таким образом, изучение устойчивости и качественных характеристик антительного ответа, включая его функциональную активность, у пожилых людей остаётся актуальной научной задачей.

Целью настоящего исследования было изучение возрастных особенностей гуморального иммунного ответа, обусловленного анти-SARS-CoV-2 антителами, у лиц, выздоровевших после COVID-19.

Проведено проспективное когортное исследование с последующим использованием дизайна «вложенное случай-контрольное исследование» (Nested Case-Control Study). Работа выполнена в клиническом комплексе «Гераци» № 1 в период с августа 2020 года по март 2022 года. В исследование были вовлечены 1611 пациентов старше 18 лет, перенесших COVID-19 и имевших положительный результат RT-ПЦР на SARS-CoV-2 не менее чем за 3–4 недели до вовлечения. Продолжительность наблюдения составила 21 месяц, в течение которых ежемесячно проводился забор крови и определялись уровни анти-SARS-CoV-2 (S) и (N) антител, авидность и нейтрализующее свойство анти-SARS-CoV-2 (S) антител, а также концентрации цитокинов IL-4 и IL-2.

Результаты показали, что у 95 % пациентов, выздоровевших после COVID-19, сохранялись положительные уровни анти-SARS-CoV-2 (S) и (N) антител в течение всего 21-месячного периода исследования. У лиц в возрасте  $\geq 60$  лет титр анти-SARS-CoV-2 (S) антител был достоверно выше, чем у лиц  $< 60$  лет. Динамика антител также зависела от возраста: у лиц 20–49 лет рост титров анти-SARS-CoV-2 (S) антител наблюдался до 5–6-го месяца с последующим снижением, тогда как у лиц  $\geq 50$  лет увеличение продолжалось примерно до 8-го месяца.

Оценка авидности и нейтрализующего свойства антител показала, что функциональная активность анти-SARS-CoV-2 (S) антител у участников  $\geq 60$  лет была

ниже, чем у более молодых. При определении цитокинов в крови у пациентов старше 60 лет было выявлено повышение уровня IL-4 и снижение уровня IL-2 по сравнению с лицами < 60 лет, что позволяет предположить преобладание гуморального иммунного ответа у пожилых лиц.

В заключение, проведённое исследование показало, что возрастные изменения существенно влияют как на количественные, так и на качественные характеристики антител у лиц, перенёвших COVID-19. В более старших возрастных группах наблюдались более высокие уровни анти-SARS-CoV-2 (S) и (N) антител, однако, исходя из показателей относительной авидности и нейтрализующего свойства анти-SARS-CoV-2 (S) антител, это может отражать продукцию «нефункциональных» или частично функциональных антител.

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, cursive letters that are difficult to decipher precisely but appear to be a personal name or surname.