

Голубятников Н.И., Совирда О.С., Герасименко Е.А., Козишкурт Е.В., Ашанина И.В.
Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Golubyatnikov N., Sovirda O., Gerasymenko O., Kozishkurt O., Ashanina I.
Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Клинико-эпидемиологические аспекты и патогенетические подходы в лечении осложнений вирусной патологии печени

Clinical and epidemiological aspects and pathogenetic
approaches in treating complications of viral liver pathology

Резюме

Клинико-эпидемиологическое исследование, проведенное у 160 пациентов с хроническим гепатитом В умеренной активности, установило, что содержание 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах достоверно отличалось у пациентов в зависимости от стажа болезни, возраста, пола и степени активности воспаления. Согласно возрасту и полу пациенты были разделены на 8 групп (по 20 человек). Каждой возрастной группе соответствовала группа доноров (n=10), всего 80 человек. Пациенты были разделены на две группы (по 80 человек). Первая группа получала базисную терапию, во второй дополнительно к базисной пациенты принимали урсодезоксихолевую кислоту. Установлено, что у пациентов с умеренной активностью ХГВ снижено содержание 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах крови. Применение урсодезоксихолевой кислоты приводило к восстановлению уровня 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах крови большинства пациентов всех возрастных групп.

Ключевые слова: хронический гепатит В, 2,3-дифосфоглицерат, урсодезоксихолевая кислота.

Abstract

Clinical-epidemiological research conducted in 160 patients with chronic hepatitis B in moderate activity, found that the content of 2.3-diphosphoglycerate in erythrocytes was significantly different in patients, depending on the length of the disease, age, sex of patients and the degree of activity of inflammation. According to age and sex, the patients were divided into eight groups (20 people each). For each age group, there was a group of donors (n=10), a total of 80 people. The patients were divided into two groups (80 persons each). The first group of patients received baseline therapy, in the second group – in addition to the baseline therapy – the patients received ursodeoxycholic acid. It was found that in patients with moderate activity of chronic hepatitis B the content of 2.3-diphosphoglycerate in blood erythrocytes was reduced. The use of ursodeoxycholic acid led to the restoration of the level of 2.3-diphosphoglycerate in the blood erythrocytes of most patients of all age groups.

Keywords: chronic hepatitis B, 2.3-diphosphoglycerate, ursodeoxycholic acid.

■ ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последнего десятилетия гепатиты с контактным механизмом передачи продолжают оставаться достаточно распространенной патологией, возникающей преимущественно у лиц трудоспособного возраста и имеющей тенденцию к прогрессированию с развитием цирроза или фиброза печени. Исследование распространенности антител к вирусам гепатита В (ГВ) и гепатита С (ГС) среди детей и подростков в Бразилии показало, что распространенность антител к НВс-антигену составляла 0,10%, HBsAg – 0,02% и анти-НСV обнаружены у 0,02% [10]. В течение 2000–2011 гг. изучалась распространенность маркеров ГВ и ГС среди доноров Казахстана. В динамике удельный вес положительных проб снизился с 29,00% до 15,50% (ГВ) и с 33,50% до 9,90% (ГС). Среднегодовая распространенность ГВ и ГС составила 2,10% и 1,80% соответственно [13].

Вирус ГВ характеризуется высокой генетической неоднородностью, описано десять генотипов (AJ): генотипы А и D являются убиквитарными, однако наиболее распространены в Европе и Африке, В и С определяются на территории Азии и Океании, Е, F, G и H – в Азии, I встречается редко, на территориях Лаоса, Вьетнама, Индии и Китая, J был выделен в Японии и на островах Рюкю. Новые варианты образуются путем рекомбинации при коинфекции другими генотипами, постепенно приобретают актуальность, с их появлением связаны более тяжелые клинические признаки, прогрессирование заболевания и ответ на противовирусную терапию [15].

Течение заболевания и успехи лечения пациентов с хроническим ГВ в значительной степени зависят от генотипа, субгенотипа и связанных с вирулентностью мутаций вируса [14].

Проведенный обзор литературы показал, что при наличии двойной инфекции ГВ и ГС заболевание протекало тяжелее и сопровождалось достоверно более высоким риском развития печеночно-клеточной карциномы, чем при инфицировании одним возбудителем. Доказана возможность внутриклеточного взаимодействия между вирусами ГВ и ГС, выявлены сложные вирусологические профили, что затрудняет лечение этой группы пациентов [9].

Для лечения ХГВ на сегодняшний день используют противовирусные препараты пегилированных альфа-интерферонов и аналоги нуклеозидов. Однако большое количество побочных эффектов [2–4, 7] и не всегда высокая ожидаемая эффективность лечения пациентов с ХГВ указанными препаратами [1, 3, 4] лимитирует распространенное их использование. Этим и определяется настоятельная необходимость расширения патогенетической терапии, направленной на оптимизацию лечения пациентов с ХГВ, в первую очередь, улучшение метаболических и иммунологических показателей.

В последние годы внимание многих исследователей привлекает изучение метаболических процессов, обеспечивающих стабильное функционирование мембран, энергообеспечения и их регуляцию в условиях ХГВ [6, 8, 11, 16]. Убедительно доказано, что центральное звено в генезисе патоморфологических нарушений в печеночной паренхиме при ее вирусном поражении – это избыточная интенсивность реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) [5]. Одновременно снижается синтез мочевины, замедляются В-окисления жирных кислот,

инактивация биогенных аминов, в результате чего в организме накапливаются продукты незавершенного обмена, которые негативно влияют на функцию органов и систем.

В связи с вышеизложенным считаем, что важны исследования особенностей метаболических сдвигов, происходящих в паренхиме печени при ХГВ. Они должны касаться систем, которые способны поддерживать равновесие между процессами анаболизма и катаболизма. Одной из составляющих этих систем является соединение 2,3-дифосфоглицерата, что служит маркерным субстратом кислородного обеспечения. Определение содержания 2,3-дифосфоглицерата в условиях ХГВ может быть одним из критериев уровня метаболических процессов в ткани печени и эффективности лечения заболевания. В качестве компонента комплексного лечения наше внимание привлекла возможность использования препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), имеющих выраженное антихолестатическое, антиапоптотическое и иммуномодулирующее влияние. Препараты УДХК способны устраиваться в фосфолипидной двухслойной мембране гепатоцитов, таким образом стабилизируют ее структуру и защищают клетки печени от повреждающих факторов и поэтому, безусловно, показаны при хронической патологии печени различного генеза [4, 12].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовать влияние УДХК на содержание 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах крови пациентов с хроническим гепатитом В умеренной активности.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 160 пациентов с ХГВ умеренной активности. Все пациенты соответственно с возрастом были распределены на следующие группы:

- 1) 20–39 лет;
- 2) 40–49 лет;
- 3) 50–59 лет;
- 4) 60 лет и старше.

Все возрастные группы распределялись также по полу. Каждой группе больных отвечала одновозрастная группа доноров мужчин и женщин (n=10). Пациенты были разделены на две группы (по 80 человек). В первой группе получали базисную терапию, во второй дополнительно к базисной терапии получали УДХК по 1 капсуле (300 мг) 3 раза в день в течение 30–40 суток.

Кровь для исследований отбирали из кубитальной вены в пробирки, предварительно обработанные гепарином, после чего центрифугировали при 3000 об/мин. Отбирали эритроциты, после их центрифугирования в течение 15 минут при 5000 об/мин. использовали для определения содержания 2,3-дифосфоглицерата по методу Ж.Ж. Рапопорта и Л. Михайлова. Содержание 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах выражали в мкм на 1 мл эритроцитов.

Полученные результаты исследований были обработаны методом вариационной статистики с использованием пакета программ "Primer Biostatistics" Sigma Start (США, 1994).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований были выявлены значительные изменения содержания 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) в эритроцитах крови пациентов с ХГВ умеренной активности, что является признаком тканевой гипоксии при данной патологии. Так, при обследовании мужчин в возрасте 20–39 лет перед началом лечения было установлено, что содержание 2,3-ДФГ в эритроцитах крови было ниже по сравнению с одновозрастным контролем на 28,10% (табл. 1). У женщин этой же возрастной группы также наблюдалось достоверное снижение содержания 2,3-ДФГ по сравнению с показателями среди одновозрастных здоровых доноров на 84,00%. Такие изменения содержания соединения являются подтверждением того, что метаболические процессы в условиях данной патологии сдвинуты в сторону катаболизма. В то же время снижение сродства эритроцитов к кислороду вследствие низкого количества 2,3-ДФГ указывает на развитие глубокой тканевой гипоксии. Проведенное в условиях стационара лечение по общепризнанной методике в течение 10 суток способствовало увеличению содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах крови больных мужчин на 19,60% по сравнению с предыдущими показателями, но его количество оставалось достоверно (на 14,1%) меньше контроля. У больных женщин этой возрастной группы после 10-дневного лечения содержание показателя достоверно увеличилось относительно предыдущих показателей и не отличалось от уровня одновозрастного контроля. После завершения лечения было установлено, что в эритроцитах крови мужчин содержание 2,3-ДФС оставалось стабильным начиная с 10-го дня лечения и не отличалось от уровня контроля (ниже на 12,50%), у больных женщин этой возрастной группы количество 2,3-ДФС находилось на уровне здоровых доноров. Таким образом, приведенные результаты исследований показывают, что использование общепризнанной базисной терапии у пациентов в возрасте 20–49 лет в некоторой степени положительно влияло на уровень 2,3-ДФС в эритроцитах крови, особенно у женщин, показатели которых на момент выписки практически восстанавливались до уровня нормы. У мужчин эффективность общепризнанной терапии была значительно ниже и даже на момент выписки из стационара содержание 2,3-ДФС до нормы не восстанавливалось.

С увеличением возраста наблюдался рост выявленных сдвигов содержания 2,3-ДФС. Так, при обследовании пациентов с ХГВ возрасте 40–49 лет во время госпитализации было установлено, что содержание 2,3-ДФС в эритроцитах крови по сравнению со значениями у здоровых доноров составило 62,50%, а у больных женщин – 75,30%. Обследование после 10-дневного базисного лечения пациентов с ХГВ показало, что содержание 2,3-ДФС в эритроцитах крови мужчин росло относительно показателей при поступлении на 17,10% и по одновозрастному контролю составляло 73,20%. У женщин на 10-й день лечения содержание 2,3-ДФС в эритроцитах крови практически не менялось, по сравнению с показателями на момент госпитализации, и при этом было ниже уровня одновозрастного контроля на 20,30%. После завершения курса лечебных мероприятий и в день выписки из стационара содержание 2,3-ДФС в эритроцитах крови больных мужчин имело тенденцию к увеличению по сравнению с 10-м днем и относительно одновозрастного контроля

Таблица 1
Содержание 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах крови пациентов с ХГВ (мкмоль/мл)

Возраст обследованных (года)	Доноры		Больные					
			Мужчины			Женщины		
	мужчины	женщины	1	2	3	1	2	3
20–39	6,40±0,10	7,50±0,13	4,60±0,09	5,50±0,09	5,60±0,09	6,30±0,09	6,90*±0,11	7,10*±0,11
40–49	5,60±0,10	6,90±0,11	3,50±0,07	4,10±0,06	4,70±0,09	5,20±0,10	5,50±0,08	6,10±0,11
50–59	5,20±0,08	6,60±0,12	2,70±0,06	3,20±0,08	3,90±0,06	4,30±0,09	5,30±0,08	5,80±0,09
60 и старше	4,80±0,09	6,30±0,12	2,00±0,05	2,70±0,06	3,40±0,08	3,40±0,08	4,20±0,07	5,00±0,08

Примечания:

* $p > 0,05$ относительно одновозрастного контроля;

1 – на момент госпитализации;

2 – 10-й день госпитализации;

3 – выписка.

составляло 83,90%. Такая же тенденция изменения содержания 2,3-ДФС в эритроцитах крови наблюдалась и у больных женщин, и при этом его количество было ниже уровня контроля на 11,60%. Следовательно, и в данной возрастной группе эффективность общепризнанной терапии была выше у больных женщин.

Для пациентов с ХГВ в возрасте 50–59 лет характерно то, что во время госпитализации содержание 2,3-ДФС в эритроцитах крови мужчин было ниже уровня одновозрастного контроля на 48,10%, а у женщин – на 34,80%. После проведенного 10-дневного лечения в условиях стационара содержание 2,3-ДФС в эритроцитах крови мужчин увеличивалось относительно предыдущего срока на 18,50%. При этом в соответствии с контролем оно составляло 61,50%, а у женщин в это время содержание 2,3-ДФС в эритроцитах крови возрастало на 23,30% относительно его значений при госпитализации и контроля, составляя 80,30%. При обследовании пациентов на момент выписки из стационара было установлено, что содержание 2,3-ДФС в эритроцитах крови мужчин достоверно увеличивалось по сравнению с показателями предыдущих обследований, но оставалось ниже уровня контроля на 25,00%. В это же время у женщин было обнаружено, что содержание 2,3-ДФС в эритроцитах крови достоверно увеличивалось по сравнению с показателями на момент госпитализации и несколько росло относительно 10-го дня, притом что к контролю составляло 87,90%.

У пациентов с ХГВ в возрасте 60 лет и старше было установлено, что во время госпитализации содержание 2,3-ДФС в эритроцитах крови было ниже аналогичных показателей их одновозрастных доноров на 58,30%, а у женщин – на 46,00%. Проведенное комплексное лечение по общепризнанной схеме в течение 10 дней способствовало тому, что содержание 2,3-ДФС в эритроцитах крови мужчин достоверно увеличивалось по сравнению с показателями предыдущего срока и к контролю составляло 56,30%. В это же время у женщин содержание 2,3-ДФС в эритроцитах крови также увеличивалось по сравнению с показателями предыдущего срока, притом что к контролю оно составляло 68,40%. После завершения лечения и при обследовании пациентов на момент выписки было установлено, что содержание 2,3-ДФС в эритроцитах крови было ниже контроля у мужчин

на 29,20%, а у женщин – на 20,60%. Таким образом, проведенные исследования показали, что во всех случаях в той или иной степени наблюдалось снижение содержания 2,3-ДФС в эритроцитах крови пациентов с ХГВ. Выявленность выявленных изменений в полной мере зависела от возраста пациентов, пола, этапа лечения в стационаре. При этом необходимо подчеркнуть, что более существенные изменения содержания 2,3-ДФС в эритроцитах крови были обнаружены у мужчин всех возрастов. Выявленные изменения содержания 2,3-ДФС в эритроцитах крови свидетельствуют о том, что при ХГВ наблюдается увеличение сродства гемоглобина к кислороду, что затрудняет его отдачу тканям. Кроме того, снижение количества 2,3-ДФС свидетельствует о снижении общей адаптационной реакции организма и функциональной способности печени.

На этом основании нами были проведены исследования влияния УДХК на содержание 2,3-ДФС в эритроцитах крови в условиях ХГВ.

Вследствие проведенных исследований было установлено, что использование УДХК в течение 10 дней у мужчин с ХГВ в возрасте 20–39 лет (табл. 2) способствовало увеличению содержания 2,3-ДФС в эритроцитах крови по сравнению с показателями у пациентов, которым не назначали предложенный препарат, и эти показатели находились выше, чем на время госпитализации, на 26,10%. При обследовании больных женщин на 10-й день лечения с использованием УДХК содержание 2,3-ДФС восстанавливалось до уровня здоровых доноров. При обследовании пациентов после завершения курса лечения с использованием УДХК было установлено, что содержание 2,3-ДФС в эритроцитах крови мужчин и женщин почти не отличалось от показателей доноров, а некоторые выявленные отклонения находились в допустимых пределах и были недостоверными.

Использование УДХК в течение 10 дней пребывания в стационаре мужчин с ХГВ в возрасте 40–49 лет способствовало увеличению содержания 2,3-ДФС относительно показателей у пациентов, не принимавших предложенный препарат, на 14,60% и по сравнению со значениями при поступлении на 34,20%. У больных женщин этой возрастной группы после проведенного лечения в течение 10 дней с использованием УДХК содержание 2,3-ДФС в эритроцитах крови было выше показателя

Таблица 2
Содержание 2,3-дифосфолипидов в эритроцитах крови пациентов с ХГВ при применении УДХК (мкмоль/мл)

Возраст обследованных (года)	Доноры		Больные					
			Мужчины			Женщины		
	мужчины	женщины	1	2	3	1	2	3
20–39	6,40±0,10	7,50±0,13	4,60±0,09	5,80±0,2	6,20*±0,12	6,30±0,09	7,20*±0,14	7,40*±0,14
40–49	5,60±0,10	6,90±0,11	3,50±0,07	4,70±0,1	5,30*±0,10	5,20±0,10	6,40*±0,13	6,80*±0,12
50–59	5,20±0,08	6,60±0,12	2,70±0,06	4,00±0,2	4,60±0,09	4,30±0,09	5,90±0,12	6,30*±0,13
60 и старше	4,80±0,09	6,30±0,12	2,00±0,05	3,50±0,1	4,10±0,09	3,40±0,08	5,10±0,08	5,70±0,10

Примечание:

* $p > 0,05$ относительно одновозрастного контроля.

пациентов, которым не вводили препарат, на 16,40% и практически восстанавливалось до уровня одновозрастных доноров. После завершения лечения содержание 2,3-ДФС в эритроцитах крови больных мужчин и женщин практически не отличалось от уровня одновозрастного контроля.

Проведенные исследования содержания 2,3-ДФС в эритроцитах крови больных мужчин в возрасте 50–59 лет показали, что на 10-й день лечения с использованием УДХК его количество достоверно увеличивается относительно показателей на момент госпитализации и уровня у пациентов, которым не вводились эти препараты, и к контролю составляло 76,90%. Использование УДХК в течение 10 дней у больных женщин этой возрастной группы также способствовало достоверному увеличению содержания 2,3-ДФС в эритроцитах крови по сравнению с его значениями на момент госпитализации и пациентов, у которых не применяли указанный препарат, и к контролю оно составляло 89,40%. Установлено, что на момент выписки из стационара и проведенного лечения с использованием УДХК содержание 2,3-ДФС в эритроцитах крови мужчин увеличилось в отношении всех предыдущих показателей, притом что к контролю оно составляло 88,50%, тогда как у женщин его количество восстанавливалось до физиологического уровня.

Введение УДХК в течение 10 дней больным мужчинам в возрасте 60 лет и старше способствовало достоверному росту количества 2,3-ДФС в эритроцитах крови как по отношению к показателям на момент госпитализации, так и к уровню пациентов, которым не назначали указанный препарат, и в контроле он составлял 72,90%. Более существенные изменения под влиянием 10-дневного лечения с использованием УДХК испытывало содержание 2,3-ДФС у больных женщин этой возрастной группы, оно достигало при этом 80,90% соответственно контролю. После завершения лечения было также установлено, что использование УДХК значительно увеличивало содержание 2,3-ДФС в эритроцитах крови по отношению ко всем предыдущим показателям, и при этом оно равно у мужчин 85,40%, а у женщин – 90,40%.

Таким образом, приведенные результаты исследований свидетельствуют о том, что использование в комплексном лечении пациентов с ХГВ УДХК в значительной степени восстанавливает метаболические процессы физиологического уровня, что, очевидно, также положительно влияет на структурно-функциональную организацию печени и способствует усилению процессов репарации. Все вышеизложенное дает нам основания рекомендовать использование УДХК в комплексном лечении ХГВ умеренной активности.

■ ВЫВОДЫ

1. Хронический гепатит В вызывает устойчивое и глубокое снижение содержания 2,3-ДФС в эритроцитах крови.
2. Глубина выявленных изменений зависит от возраста и пола: более выразительные сдвиги отмечались у мужчин и всех пациентов старших возрастных групп.
3. Лечение с использованием общепризнанной схемы не вызывает положительных изменений содержания 2,3-ДФС.

4. Использование в комплексном лечении УДХК способствует восстановлению содержания 2,3-ДФС в эритроцитах пациентов всех возрастных групп.
5. Эффективность препарата наиболее высока в 1-й и 2-й возрастных группах.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Bobrova I. (2011) Hronichnii gepatit C: nebazhani yavischa protivirusnoi terapii ta ih korektsiya [Chronic Hepatitis C: Unwanted Antiviral Therapy and Correction]. *Suchasna gastroenterologiya*, 2 (70), pp. 72–81.
2. Vinograd N. (2009) Interferonoterapiya virusnih gepatitov: za i protiv [Interferonotherapy of viral hepatitis: for and against]. *Gepatologiya*, 3, pp. 51–55.
3. Zverkov I., Maslovskii L. (2009) Hronicheskii gepatit: sovremennaya farmakoterapiya [Chronic hepatitis: modern pharmacotherapy]. *Vestnik semeinoy meditsiny*, 4, pp. 26–31.
4. Nagoev B., Bolloeva Zh. (2007) Otsenka sostoyaniya peroksidantnoi i antioksidantnoi sistem u bol'nih virusnimi gepatitami v raznye periodi zabolevaniya [Evaluation of the state of peroxidant and antioxidant systems in patients with viral hepatitis at different periods of the disease]. Proceedings of the *YUbileinaya Rossiiskaya nauchnaya konferentsiya, posvyaschennaya 175-letiyu S.P. Botkina (Sankt-Peterburg, 29–31 maya 2007 g.)*, S-Pb.: Izd-vo «Chelovek i zdorov'e», pp. 273–274.
5. Pritulina Yu., Astapchenko D., Solomahin G. (2012) Izuchenie pobochnykh effektov razlichnykh shem protivovirusnoi terapii hronicheskogo gepatita C [Study of the side effects of various schemes of antiviral therapy for chronic hepatitis C]. *Infektsionnye bolezni*. Vol. 11, suppl. 1. Proceedings of the *V ezhegodnii Vseross. kongress po infektsionnim boleznyam (Moskva, 25–27 marta 2013 g.)*, p. 237.
6. Svitnitskii A., Dzeman N., Dinnik N. (2012) Osoblivosti stanu zagal'no adaptivnykh reaktsii organizmu pri zahvoryuvannykh pechinki [Features of the state of general adaptive reactions of the body in diseases of the liver]. *Suchasna gastroenterologiya*, 4 (66), pp. 47–51.
7. Inoyatova F., Inogamova G., Valieva N., Ashurova S. (2008) Sostoyanie antioksidantnoi zashchity u bol'nih hronicheskimi virusnimi mikst gepatitami [The state of antioxidant protection in patients with chronic viral mixtures with hepatitis]. *Detskie infektsii*, vol. 7, no 1, pp. 23–26.
8. Storozhakov G., Ivkova A. (2009) Patogeneticheskie aspekty fibrogezeza pri hronicheskikh zabolevaniyakh pecheni [Pathogenetic aspects of fibrogenesis in chronic liver disease]. *Klinicheskie perspektivi gastroenterologii, gepatologii*, 2, pp. 3–10.
9. Caccamo G., Saffioti F., Raimondo G. (2014) Hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection. *World J Gastroenterol.*, 20 (40), pp. 14559–67. doi: 10.3748/wjg.v20.i40.14559.
10. Ciaccia M.C., Moreira R.C., Lemos M.F. (2014) Epidemiological, serological and molecular aspects of hepatitis B and C in children and teenagers of municipal daycare facilities schools and schools in the city of Santos. *Rev Bras Epidemiol.*, 17 (3), pp. 588–99.
11. Farkkila M., Rautiainen H., Karkkainen P. (2008) Serological markers for monitoring disease progression in noncirrhotic primary biliary cirrhosis on urso-deoxycholic acid therapy. *Liver Int.*, 6 (28), pp. 761–763.
12. Goodman Z.D. (2007) Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J. Hepatol.*, 47, pp. 598–607.
13. Igissinov N., Kulmirzayeva D., Sibinga C.T., Turgambayeva A. (2014) Epidemiological Aspects of Hepatitis B and C Markers in Blood Donors in Kazakhstan; 2000–2011. *Iran J Public Health*, 43 (2), pp. 156–61.
14. Munshi S.U., Tran T.T.T., Vo T.N.T. (2017) Molecular characterization of hepatitis B virus in Bangladesh reveals a highly recombinant population. *PLoS One*, 7 (12): e0188944. doi: 10.1371/journal.pone.0188944. eCollection 2017.
15. Tian Q., Jia J. (2016) Hepatitis B virus genotypes: epidemiological and clinical relevance in Asia. *Hepatol Int.*, 10 (6), pp. 854–860. Epub 2016 Jun 14.
16. Zeisberg M., Yang C., Martino M. (2007) Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition. *J. Biol. Chem.*, 282, pp. 23337–23347.

Поступила/Received: 13.03.2018

Контакты/Contacts: infecto@recipe.by