



SCIENTIFIC FOUNDATIONS IN MEDICINE AND PHARMACY

Collective monograph

ISBN 979-8-88526-736-6

DOI 10.46299/ISG.2022.MONO.MED.2

BOSTON(USA)-2022

ISBN – 979-8-88526-736-6

DOI – 10.46299/ISG.2022.MONO.MED.2

*Scientific Foundations in
medicine and Pharmacy*

Collective monograph

Boston 2022

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

ISBN – 979-8-88526-736-6

DOI – 10.46299/ISG.2022.MONO.MED.2

Authors – Rusnak I., Kulachek V., Kulachek Y., Fedoriak I., Suthar A., Шейко В., Кучменко О., Козачук Н., Куш Ю., Вакал Ю., Дубко А.Г. Malyshevskа O., Rudiak L., Kozak O., Акентьев С., Березова М., Жернов О., Ханюков А., Песоцкая Л., Панина С., Гетман М., Симонова Т., Писаревская О., Юрко К., Соломенник Г., Dronik M., Stasevych M., Mylyanuch A., Solomennyi A., Вергелес Т.М., Сергета І.В., Вергелес К.М., Макарова О.І., Калініченко С., Мінухін В., Антушева Т., Торяник І., Мелентьева Х. Vydyborets S., Goryainova N., Derpak Y., Kutsher O., Moroz G., Гайдай О.С., Уваев Б.С., Garlitska N., Kostiuhenko V., Андронаті С., Редер А., Ларіонов В., Головенко М.

REVIEWER

Vydyborets Stanislav – Head of the Department of Hematology and Transfusiology of the Shupik National Healthcare University of Ukraine.

Slabkyi Hennadii – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Health Sciences, Uzhhorod National University.

Published by Primedia eLaunch

<https://primediaelaunch.com/>

Text Copyright © 2022 by the International Science Group(ig-konf.com) and authors.

Illustrations © 2022 by the International Science Group and authors.

Cover design: International Science Group(ig-konf.com). ©

Cover art: International Science Group(ig-konf.com). ©

All rights reserved. Printed in the United States of America. No part of this publication may be reproduced, distributed, or transmitted, in any form or by any means, or stored in a data base or retrieval system, without the prior written permission of the publisher. The content and reliability of the articles are the responsibility of the authors. When using and borrowing materials reference to the publication is required.

Collection of scientific articles published is the scientific and practical publication, which contains scientific articles of students, graduate students, Candidates and Doctors of Sciences, research workers and practitioners from Europe and Ukraine. The articles contain the study, reflecting the processes and changes in the structure of modern science.

The recommended citation for this publication is:

Scientific Foundations in medicine and Pharmacy: collective monograph / Malyk O. – etc. – International Science Group. – Boston : Primedia eLaunch, 2022. 288 p. Available at : DOI – 10.46299/ISG.2022.MONO.MED.2

3.3	<p>Rusnak I.¹, Kulachek V.², Kulachek Y.³, Fedoriak I.⁴, Suthar A.⁴</p> <p>THE ROLE OF NUTRITION IN THE DEVELOPMENT AND PREVENTION OF ATHEROSCLEROSIS</p> <p>¹ Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bukovynian State Medical University</p> <p>² Department of Internal Medicine, Bukovynian State Medical University</p> <p>³ Department of Surgery №2, Bukovynian State Medical University</p> <p>⁴ Bukovynian State Medical University</p>	61
3.4	<p>Акентьев С.¹, Березова М.²</p> <p>МЕТОДИ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОЇ ДЕТОКСИКАЦІЇ ПРИ СИНДРОМІ ПЕЧІНКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ</p> <p>¹ кафедра анестезіології та реанімації, Буковинський державний медичний університет</p> <p>² кафедра внутрішньої медицини, Буковинський державний медичний університет</p>	69
3.5	<p>Жернов О.¹</p> <p>ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯОПІКОВИХ ЗГІНАЛЬНИХ КОНТРАКТУР КИСТІ</p> <p>¹ кафедра комбустіології та пластичної хірургії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ</p>	78
3.6	<p>Ханюков А.¹, Песоцкая Л.¹, Панина С.¹, Гетман М.¹, Симонова Т.¹, Писаревская О.¹</p> <p>СЛУЧАИ ЛЕЙКЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПОСЛЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19</p> <p>¹ Кафедра внутренней медицины №3, Днепропетровский государственный медицинский университет</p>	88
3.7	<p>Юрко К.¹, Соломенник Г.¹</p> <p>ПОГЛЯДИ НА ЗНАЧЕННЯ ІМУНОГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ У ПАТОГЕНЕЗІ НСV-ІНФЕКЦІЇ В ІСТОРИЧНОМУ АСПЕКТІ</p> <p>¹ Кафедра інфекційних хвороб, Харківський національний медичний університет</p>	97
4.	PHARMACY	
4.1	<p>Dronik M.¹, Stasevych M.¹</p> <p>ANALYSIS OF THE PHARMACEUTICAL MARKET OF DICLOFENAC PREPARATIONS</p> <p>¹ Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology, Lviv Polytechnic National University</p>	104

10.46299/ISG.2022.MONO.MED.2.3.7

3.7 Погляди на значення імуногенетичних факторів у патогенезі HCV-інфекції в історичному аспекті

Два найважливіших проблемних питання, які стосуються інфекції, спричиненої вірусом гепатиту С (HCV), та турбували вчених усього світу впродовж останніх 30 років, натепер певною мірою набули свого вирішення: сучасні наукові досягнення, що відбулися в гепатології, характеризуються насамперед розробленням і впровадженням у практичну діяльність безінтерференової терапії хронічного гепатиту С, а також розширенням арсеналу методів неінвазивної або малоінвазивної діагностики морфологічних змін у печінці [230-235]. Проте ціла низка питань не отримала остаточної відповіді, а певні дослідження, розпочаті та проведені з моменту відкриття збудника, й натепер не втратили свого ані теоретичного, ані практичного значення.

Широкий діапазон можливих наслідків HCV-інфекції від спонтанного одужання до декомпенсованого цирозу печінки (ЦП) та первинної гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) припускає складну багатфакторну систему відносин між вірусом і хазяїном. Цими факторами є вік хазяїна та тривалість інфекції, стать хазяїна, спосіб зараження, тип і субтип вірусу, наявність змішаної інфекції різними генотипами HCV і наявність квазивидів, ступінь віремії, функціональний стан імунної системи хазяїна і, можливо, інші. Гетерогенність клінічного перебігу хвороби, або інфекційного процесу, може відбивати як вірусну гетерогенність, так і варіації відповіді хазяїна [236-238].

HCV, як і збудники вірусних гепатитів іншої етіології, належить до гепатотропних вірусів [239]. Гепатотропність HCV доведена експериментально, коли вдалося відтворити його реплікацію в гепатоцитах. Розмноження вірусу в лабораторних умовах можливе й на Т-клітинних лініях [240, 241]. Невід'ємною умовою розвитку інфекції є проникнення HCV саме в гепатоцит, де й відбувається його подальша реплікація [239, 242].

Проведені дослідження показують, що якнайменше 50 %, а можливо і 70-95 % інфікованих не мають чіткої гострої фази хвороби перед тим, як інфекція

стає хронічною. Це пов'язують із тим, що антигени HCV мають слабку імуногенність та не індукують, принаймні, виражених імунних реакцій [239]. При цьому головним механізмом «вислизання» вірусу з-під імунного нагляду є висока мінливість збудника, яка реалізується, насамперед, шляхом безперервного відновлення його антигенної структури, до чого не встигає пристосуватися імунна система хазяїна. Таке існування в одного хворого безлічі антигенних варіантів HCV, що постійно змінюються, отримало найменування «quasispecies». Унаслідок цього залишаються найбільш гіперваріабельні штами, що переважають і підтримують активну реплікацію. До того ж важливо зазначити, що швидкість мутацій перевищує швидкість реплікації [239, 242-244]. Максимальна мінливість відбувається в антигенах оболонки, що кодуються ділянками E1, E2/NS1 генома HCV, які є основною мішенню імунної атаки [239, 243, 244]. Деякі автори вважають, що найбільша швидкість мутацій властива генотипові 1v на відміну від інших, що визначає більш високу частоту хронізації та особливі труднощі лікування шляхом призначення інтерферонотерапії в минулому [242].

Установлено, що низька імуногенність вірусу і, як наслідок цього, тривала його персистенція в організмі пов'язана зі здатністю HCV індукувати пептиди, які є функціональними антагоністами T-лімфоцитарних рецепторів. Спричинена цим «T-клітинна анергія», значною мірою блокує хелперну й цитотоксичну активність, що сприяє хронізації інфекційного процесу. Можливо, у пригніченні клітинної ланки імунної відповіді певна роль належить апоптозу вірусспецифічних T-клітин [239, 242].

Існує думка, що HCV має прямий цитопатогенний вплив на гепатоцити, що зумовлює цитоліз і, відповідно, кліренс інфікованих гепатоцитів [238, 239, 242, 243, 245]. Доведено чіткий зв'язок між кількістю гепатоцитів, які містять реплікативні форми РНК-HCV, і ступенем ураження печінки [246]. Це дає підставу припустити, що активна реплікація вірусу в печінковій тканині може бути важливою детермінантою ушкодження печінки. Водночас є дані про

відсутність кореляції між вираженістю морфологічних змін і наявністю РНК-НСV у гепатоцитах [239, 242, 247].

Є факти, що вказують також на можливу роль у патогенезі гепатиту С різних генотипів вірусу. Якщо можливість розвитку ЦП і в минулому, і зараз пов'язують з усіма субтипами вірусу, то у формуванні ГЦК відводять особливу роль субтипам 1в і 2 [240, 248, 249]. Доведено, що одним з найпатогенніших для людини є саме генотип 1в, який частіше за інші спричинює тривалу персистенцію вірусу, призводить до розвитку ЦП і ГЦК [236, 239]. Гепатит С, зумовлений цим генотипом, особливо важко піддавався лікуванню препаратами інтерферону [237, 249, 250], що значною мірою спонукало вчених до пошуку нових, альтернативних, засобів терапії. Є дані про прискорені темпи прогресування хронічного перебігу НCV-інфекції, спричиненої саме генотипом 1в [248, 249].

У патогенезі НCV підтверджено значну роль імуногенетичних факторів [238, 239, 251–254]. Так, у США в процесі проведення скринінгових досліджень маркери НCV з переважною частотою зареєстровано в Південних штатах, у регіонах з генетично неоднорідною популяцією. Серед донорів африканського й латиноамериканського походження частота виявлення анти-НСV сягає 4–20 %, що, як уже було відзначено, істотно перевищує показники інфікування серед донорів європейського походження. Приблизно те саме співвідношення частоти виявлення НCV-інфекції зареєстровано й у процесі порівняння результатів обстеження донорів у країнах Африки та Західної Європи [252, 255].

Як відомо, гени головного комплексу гістосумісності HLA впливають на сприйнятливність організму до інфекції та потужність імунної відповіді. Існують численні, хоча й не однозначні дані про асоціацію антигенів HLA II-класу з елімінацією або персистенцією вірусу [253, 254, 256]. Гетерогенність етнічного складу груп, відмінності щодо генотипу вірусу та вірусного навантаження, різноманітна частота фенотипу індивідуальних алелей, тривалість перебігу захворювання ускладнюють інтерпретацію отриманих даних. Проте дослідження останніх років з використанням техніки ПЛР дали змогу

підтвердити слабкий, але стійкий зв'язок HCV-інфекції, що елімінується, з гаплотипами HLA DRB1*1101 і DQB1*0301. Інфекція, що персистує, асоціюється з алелями HLA DRB1*0701 і DRB4*0101. Ті самі алелі пов'язані з вираженим фіброзом, тоді як HLA DRB1*1501, DRB3*0101 і DQB1*0604 асоційовані з легким ступенем патологічного процесу [253, 254].

Установлення можливості позапечінкової реплікації HCV, зокрема в клітинах кісткового мозку й крові, лімфатичних вузлів і селезінки, стало важливим науковим відкриттям [240, 243, 245, 251]. Особливу увагу привернув до себе доказ активної реплікації HCV у макрофагах-моноцитах і лімфоцитах, що циркулюють у периферичній крові. Така реплікація HCV у лімфоцитах і мононуклеарах, яку не контролюють імуніцити, є ще одним шляхом вислизання вірусу з-під імунного нагляду. Ця позапечінкова імунонедоторкана локалізація вірусу є однією з причин не тільки хронізації процесу, але й неефективності лікування противірусними препаратами, яку спостерігали аж до розроблення та впровадження препаратів-інгібіторів вірусної протеази, полімерази тощо [239, 245]. Крім того, реплікація HCV у периферичних мононуклеарах може бути встановлена за наявності негативних результатів маркерів вірусу в сироватці крові. Це підтверджує особливу епідеміологічну небезпеку таких хворих. Також РНК-HCV знаходили у щитоподібній і слинних залозах, сім'яних пухирцях, молоці, слині, сечі, слюзах. Деякі з цих даних є вельми суперечливими та досі не отримали однозначної трактовки [232, 240].

Одне з центральних місць у патогенезі HCV-інфекції посідають взаємовідносини між вірусом та імунною системою хазяїна. Імунологічні особливості організму визначають можливий початок, перебіг і наслідки гепатиту С [238, 239, 251, 257, 258]. Оскільки аналіз імунної відповіді може допомогти ідентифікувати вдалу противірусну стратегію організму [238], характер імунної відповіді, його інтенсивність, баланс субпопуляцій клітин, продукція імунорегуляторних молекул при гепатиті С були і залишаються об'єктом численних досліджень. Так, характеристика HCV-специфічної Т-клітинної відповіді у хворих на гепатит С була ключовою задачею більшості

наукових праць через провідну роль цих клітин у патогенезі ураження печінки та елімінації вірусу. CD4⁺ Т-клітинна відповідь на вірусні білки є важливим механізмом захисту макроорганізму, оскільки CD4⁺ клітини стимулюють продукцію антитіл В-лімфоцитами й праймують CD8⁺ Т-клітини, специфічні для вірусінфікованих клітин [251]. Існує думка, що виникнення потужної вірусспецифічної відповіді CD4⁺ із продукцією цитокінів Т1-репертуару пов'язаний із елімінацією вірусу з організму та сприятливим наслідком хвороби [257-259]. Так, вивчення групою італійських дослідників проліферації CD4⁺ лімфоцитів у відповідь на структурні (core, E1, E2) і неструктурні (NS_{3,4,5}) білки в осіб з різними наслідками HCV-інфекції показало, що NS₃ і NS₄ є найбільш імуногенними білками HCV для CD4⁺ Т-клітин периферійної крові незалежно від перебігу інфекції, а відмінності в реагуванні мононуклеарів периферійної крові у хворих на хронічний гепатит С з активним процесом і в стадії ремісії мають здебільшого кількісний, а не якісний характер [258]. Лише в здорових «серопозитивних» осіб відзначено відповідь мононуклеарів периферійної крові на всі білки вірусу [260].

Сенсибілізація не тільки до структурних білків вірусу є важливою в патогенезі HCV-інфекції. Установлено зв'язок між активною проліферацією CD4⁺ на NS₃ антиген і спонтанним одужанням хворих на гепатит С, а також позитивними результатами інтерферонотерапії в минулому [261]. Однак не всі дослідники це підтверджують [262]. Відомо, що рестрикована за HLA класом II потужна CD4⁺ Т-клітинна проліферативна відповідь на антигени HCV характерна для хворих на гострий гепатит С із самообмеженням інфекційного процесу, а не для хронічної HCV-інфекції [258, 259, 263]. Навпаки, пацієнти, в яких інфекція персистує, виявляють набагато слабкішу Т-клітинну реактивність у відповідь на вірусні антигени з перевагою цитокінів, характерних для Т2-клону Т-лімфоцитів [264].

Істотним фактором у формуванні імунної відповіді при гепатиті С, крім CD4⁺ лімфоцитів-хелперів, є активація CD8⁺ цитотоксичних Т-лімфоцитів, що зумовлює віруселімуючі можливості організму [239, 265]. Відомо, що слабка

відповідь CD4⁺ Т-клітин при хронічній інфекції або її відсутність асоціюється з низьким рівнем відповіді цитотоксичних CD8⁺ клітин [266]. Велика кількість CD8⁺ клітин з внутрішньопечінковою компартименталізацією нещодавно належала до сприятливих прогностичних ознак ефективності інтерферонотерапії [267, 268]. Є дані, що у разі хронізації гепатиту С цитотоксична відповідь CD8⁺ лімфоцитів вище у носіїв anti-HCV антитіл, які позбавилися віремії, ніж у хворих з ознаками персистенції [265, 266].

Дослідження специфічної клітинної відповіді при HCV-інфекції завжди йшли поряд із вивченням нерозривно пов'язаного з нею цитокинового статусу таких хворих. Цитокини контролюють процеси проліферації, диференціювання та функціональну активність усіх імунокомпетентних клітин. Відомо, що характер імунної відповіді залежить від домінуючої участі клонів CD4⁺ Т-лімфоцитів 1-го або 2-го типів, що розрізняються цитокінами, які вони продукують, і ролі в стимулюванні розвитку імунної відповіді за клітинним або гуморальним типом. Нормальне функціонування імунної системи забезпечується балансом T1 і T2 завдяки рівноцінній продукції їх регуляторних цитокінів. Дефекти цитокинової мережі, зазвичай, пов'язані з негативним впливом T1 і T2 на активацію протилежних клонів (реципрокні відносини) [251]. Саме порушення балансу продукції цитокінів T1/T2-клітинами відіграє важливу роль в імунопатогенезі HCV-інфекції. Думки більшості дослідників збігаються щодо переважної участі цитокінів, що продукують T2-клітини, у процесах вірусної персистенції та хронізації при HCV-інфекції, а T1 – у спонтанному одужанні при гострому гепатиті С і елімінації збудника [251, 257–259, 264]. Тривала відсутність віремії асоціюється з тривалою вірусіндукованою відповіддю CD4⁺ лімфоцитів, що супроводжується продукцією гамма-інтерферону, інтерлейкіну-2, фактору некрозу пухлин-альфа та спричиняє стимуляцію Т-лімфоцитів, макрофагів і розвиток імунної відповіді за клітинним типом [263]. Дисбаланс між продукцією цитокінів T1/T2, що характеризується підвищенням рівня інтерлейкіну-10, зниженням гамма-інтерферону та

інтерлейкіну-12, зумовлює тривалу віремію, є основою хронізації гепатиту С і фіброгенезу печінки в подальшому [269-274].

Певні розбіжності в результатах досліджень, присвячених різним аспектам патогенезу HCV-інфекції, отриманих науковцями багатьох країн світу упродовж останніх десятиріч з моменту відкриття вірусу, і їхній інтерпретації, що виникали та виникають під час вивчення цього питання, на наш погляд, можуть бути пов'язані як з неконгруентним контингентом обстежених хворих (тривалість і фаза хвороби, вік, стать, наявність супутньої патології, позапечінкових синдромів, вживання наркотичних речовин, терапія як основного, так і супутніх захворювань, активність процесу, генотип вірусу тощо), так і з особливостями методичних підходів до проведення досліджень.

229. Largeaud L., Ribes A., Dubois-Galopin F., et al. Major rise of a chronic lymphoid leukemia clone during the course of COVID-19. *Int J Lab Hematol.* 2021; doi: 43:e82-3. 10.1111/ijlh.13383
230. High sustained virological response rates using generic direct acting antiviral treatment for hepatitis C, imported into Australia / J. Freeman et al. *J. Hepatol.* 2016. Vol. 64. P. 209.
231. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C / J. Pawlotsky et al. *Journal of Hepatology.* 2018. Vol. 69, № 2. P. 461–511.
232. Ghany M. G., Morgan T. R. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology.* 2020. Vol. 71, № 2. P. 686–721.
233. Особливості метаболізму білка гострої фази запалення гаптоглобіну у пацієнтів із хронічними формами HCV-інфекції / К. В. Юрко та ін. *Международный медицинский журнал.* 2020. Том 26, № 2(102). С. 70–76.
234. Неинвазивные методы диагностики фиброза печени при хронической HCV-инфекции / А. И. Фазульзянова и др. *Жур. инфект.* 2021. Т. 13, № 1. С. 58–65.
235. Про затвердження стандартів медичної допомоги при вірусному гепатиті С у дорослих : наказ МОЗ України від 15.01.2021 р. № 51.
236. Кузнецов О.Е., Цыркунов В.М. Вирус-ассоциированный гепатоцеллюлярный рак печени. *Гепатология и гастроэнтерология.* 2021. Т. 5, № 1. С. 17–24.
237. Sarrazin C. Клиническое значение устойчивости вируса гепатита С к противовирусным препаратам прямого противовирусного действия. *Journal of Hepatology.* 2016. Vol. 64. P. 486–504.
238. Дьяченко А. А., Красовицкий З. И., Дьяченко А. Г. Вирусный гепатит С: этиопатогенез и иммунопатология. *Сучасні інфекції.* 2001. № 2. С. 66–75.
239. Соринсон С. Н. Вирусные гепатиты. СПб. : ТЕЗА, 1998. 331 с.
240. Виноградова Е. Н. Вирусный гепатит С. СПб., 1996. 24 с.
241. Федорченко С. В. Коинфекция HCV/HBV. Киев : Медицина, 2018. 120 с.
242. Лобзин Ю. В., Жданов К. В., Волжанин В. М. Вирусные гепатиты. СПб. : ИКФ «Фолиант», 1999. 104 с.
243. Игнатова Т. Хронические гепатиты В и С. *Врач.* 1998. № 7. С. 16–18.
244. Значимость факторов риска в развитии гепатитов В и С / О. И. Яхонтова и др. *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2002. № 5. С. 29–34.

245. Серов В. В. Хроническая инфекция, обусловленная вирусами гепатита (клинико-морфологический анализ). *Клин. мед.* 1997. № 12. С. 4–7.
246. In situ distribution of hepatitis C virus replicative-intermediate RNA in hepatic tissue and its correlation with liver disease / M. Chang et al. *J. Virol.* 2000. Vol. 74. P. 944–955.
247. Горбаков В. В., Квасовка В. В. Клинико-морфологические варианты и возможности специфической терапии вирусного гепатита С. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 1996. № 1. С. 29–32.
248. Яхонтова О. И., Валенкевич Л. Н., Шубина М. Э. Вирусный гепатит С. Профилактика, диагностика и лечение. *Рос. мед. журнал.* 1999. № 1. С. 52–55.
249. Ивашкин В. Т., Буеверов А. О. Клиническая гепатология сегодня и завтра. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2002. № 1. С. 4–9.
250. Возіанова Ж. І., Корчинський М. Ч. Проблеми лікування інтерфероном хворих на хронічні вірусні гепатити. *Сучасні інфекції.* 2001. № 2. С. 52–65.
251. Семененко Т. А. Клеточный иммунный ответ при гепатите С. *Мед. рефератив. журн. Додаток «Гастроентерологія / Гепатологія».* 2000. С. 4–16.
252. Вирусный гепатит С: новое в эпидемиологии, методах диагностики и терапии (обзор литературы) / Макарик Т. В., Романова Е. А., Глинщикова О. А., Судариков А. Б. *Гематол. и трансфузиол.* 2001. Т. 46. № 3. С. 86–91.
253. Viral clearance in hepatitis C (1b) infection: relationship with human leukocyte antigen class II in a homogenous population / L. J. Fanning et al. *Hepatology.* 2000. Vol. 31. P. 1334–1337.
254. Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus / M. Thursz et al. *Lancet.* 1999. Vol. 354. P. 2119–2124.
255. Эффективность лечения гепатита С у молодых мужчин рефероном – отечественным интерфероном $\alpha 2$ / В. И. Васенко и др. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2003. № 2. С. 51–58.
256. Barrett S., Ryan E., Crowe J. Association of the HLA-DRB1*01 allele with spontaneous viral clearance in an Irish cohort infected with hepatitis C virus via contaminated anti-D immunoglobulin. *J. Hepatology.* 1999. Vol. 30. P. 979–983.
257. Пинский Л. Л. Математический анализ иммунологических показателей больных хроническим гепатитом С с наличием и отсутствием HCV-виремии. *Лаб. диагностика.* 2002. № 1. С. 13–21.
258. Different clinical behaviors of acute hepatitis C virus infection are associated with different vigor of the anti-viral cell-mediated immune response / G. Missale et al. *J. Clin. Invest.* 1996. Vol. 98. P. 706–714.

259. Possible mechanism involving T-lymphocyte response to non-structural protein 3 in viral clearance in acute hepatitis C virus infection / H. M. Diepolde et al. *Lancet*. 1995. Vol. 346. P. 1006–1007.
260. T-lymphocyte response to hepatitis C virus / S. Abrignani et al. *Immunology and Liver. Falk Symposium 70*. 1993. P. 90–95.
261. The role of hepatitis C virus specific CD4+ T lymphocytes in acute and chronic hepatitis C / H. M. Diepolder et al. *J. Mol. Med.* 1996. Vol. 74. P. 583–588.
262. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С / В. Т. Ивашкин и др. Изд. 4-е, испр. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. 104 с.
263. Интерферонотерапия хронического гепатита С и клеточно-опосредованный иммунитет / И. Г. Никитин и др. *Клин. мед.* 1999. № 6. С. 33–37.
264. Detection of type 2-like T-helper cells in hepatitis C virus infection: implications for hepatitis C chronicity / S. L. Tsai et al. *Hepatology*. 1997. Vol. 25. P. 449–458.
265. Analysis of successful immune responses in persons infected with hepatitis C virus / F. Lechner et al. *J. Exp. Med.* 2000. May 1; 191 (9). P. 1499–1512.
266. Liver-derived CTL in hepatitis C virus infection / D. K. Wong et al. *J. Immunol.* 1998. Vol. 160. P. 1479–1488.
267. Parameters predicting response to alpha-interferon treatment in chronic hepatitis C / T. Gluck et al. *Hepatology*. 1997. Vol. 44. P. 484–491.
268. Viral and host factors in determining response of relapsers with chronic hepatitis C to treatment with interferon / P. Almasio et al. *Dig. Dis. Sci.* 1999. Vol. 44. P. 3–19.
269. Вірстюк Н. Г. Діагностичне значення інтерлейкіну-10 у хворих на хронічний гепатит С. Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи и их исходы. К., 2001. С. 87–90.
270. Sarih M., Bouchrit N., Benslimane A. Different cytokine profiles of peripheral blood mononuclear cell from patients with persistent and self-limited hepatitis C virus infection. *Immunol. Lett.* 2000. Oct. 3; 74 (2). P. 117–120.
271. Prioritization of high-cost new drugs for HCV: making sustainability ethical / L. Craxi et al. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016. Vol. 20. P. 1044–1051.
272. Циммерман Я. С. Фиброз печени: патогенез, методы диагностики, перспективы лечения. *Клин. фармакология и терапия*. 2017. № 1. С. 54–58.
273. Швець О. В. Перспективні можливості запобігання появі та прогресуванню фіброзу печінки. *Укр. мед. часопис*. 2021. № 2 (142). С. 1–4.
274. Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide / D. Maucort-Boulch, de C. Martel, S. Franceschi, M. Plummer. *Int. J. Cancer*. 2018. Vol. 142(12). P. 2471–2477.