

---

## ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

---

DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11817

### Вирусный гепатит С: за полвека от гипотезы до Нобелевской премии

**М.К.Мамедов**

Национальный центр онкологии, г.Баку, Азербайджан

**Резюме:** Обзор составлен в связи с 50-ти летием развития концепции о вирусном гепатите С и присуждением Нобелевской премии за изучение этого вируса и вызываемой им инфекции. Статья содержит основные сведения обо всех трех ученых и их личном научном вкладе в решение проблемы диагностики и лечения гепатита С.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит С, история изучения вируса гепатита С.

**Для цитирования:** Мамедов М.К. Вирусный гепатит С: за полвека от гипотезы до Нобелевской премии. Биомедицина (Баку). 2020;18(4):4-10. DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11817

*Поступила в редакцию: 16.10.2020. Принята в печать: 27.11.2020.*

### Viral hepatitis C: from hypothesis to Nobel Prize within of century

**Mamedov M.K.**

National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

**Abstract:** The review is composed in connection of 50 years anniversary of viral hepatitis C virus conception and award of Nobel Prize for investigation of the virus and the infection it causes. The article contained main information about all three scientists and their personal contribution in solving the problem of diagnostics and treatment of viral hepatitis C.

**Key words:** viral hepatitis C, history of hepatitis C virus investigation.

**For citation:** Mamedov M.K. Viral hepatitis C: from hypothesis to Nobel Prize within half of century. Biomedicine (Baku). 2020;18(4):4-10. DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11817

*Received: 16.10.2020. Accepted: 27.11.2020..*

---

**Для корреспонденции:**

**М.К.Мамедов**

Профессор, доктор медицинских наук, заместитель Генерального директора, Национальный центр онкологии, г.Баку, Азербайджан. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9777-1914>

E-mail: [m.mamedov@inbox.ru](mailto:m.mamedov@inbox.ru)

---

---

**Corresponding author:**

**Mamedov M.K.**

Professor, Doctor of Medical Sciences, Deputy General Director, National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9777-1914>

E-mail: [m.mamedov@inbox.ru](mailto:m.mamedov@inbox.ru)

---

Комитет по нобелевским премиям решил Нобелевскую премию по физиологии и медицине за 2020 г присудить ученым, которые открыли и изучили вирус гепатита С и в итоге обеспечили разработку методов диагностики гепатита С и создание высокоэффективных лекарственных препаратов для лечения этого заболевания. Ими стали Х.Альтер (H.Alter), М.Хаутон (M.Houghton) и Ч.Райс (C.Rise).

Международная медицинская общественность восприняла это решение с удовлетворением, поскольку повсеместно распространенный вирусный гепатит С, вплоть до недавнего времени ежегодно уносил жизни порядка 500 тыс человек и еще в 2015 г считался одной из наиболее серьезных проблем современной мировой медицины [1].

Интересно, что сама гипотеза о существовании помимо гепатита В (ГВ) второго пост-трансфузионного гепатита (ПТГ) - заболевания, которое позднее стали называть "вирусным гепатитом С" (ГС), была впервые озвучена в 1971 г, т.е. практически за 50 лет до момента присуждения Нобелевской премии за его изучение [2].

Кратко характеризуя суть научных исследований, проведенных этими исследователями, начнем с того, что первые реальные доказательства обоснованности упоминавшейся выше гипотезы о существовании еще одного (кроме ГВ) типа ПТГ, были получены уже в 1974-1975 гг, а в 1977 г это заболевание уже фигурировало в предложенной ВОЗ классификации вирусных гепатитов под названием "гепатит ни А, ни В" (ГНАНВ) [3].

Теперь попытаемся оценить вклад, внесенный каждым из названных выше ученых, в решение проблемы, отмеченной в формулировке присуждения этой премии.

ХАРВИ АЛЬТЕР (Олтер) родился в 1935 г в Нью-Йорке и был известен в научных кругах тем, что с 1962 г работал в г.Бетезде в клиническом центре, находящемся в составе Национальных институтов здоровья (НИЗ) США вместе с Б.Бламбергом и участвовал в открытии и изучении "австралийского антигена", ныне известного как поверхностный антиген вируса ГВ (ВГВ). Этот факт нашел отражение в первой статье о ВГВ [4]. Но в 1964 г он оставил группу Бламберга, покинувшего НИЗ, и в итоге, в 1976 г Нобелевская премия за открытие ВГВ была присуждена только Бламбергу.

С начала 70-х гг, он возглавив отдел гематологии НИЗ, занялся проблемой ПТГ и уже в 1972 г сообщил о том, что таким гепатитом болеет часть реципиентов крови, которым перелита кровь, свободная от ВГВ [5].

Проанализировав данные банка крови о донорах, кровь которых вызвала ПТГ, к 1975 г он пришел к выводу о том, что абсолютное большинство случаев такого ПТГ, скорее всего, обусловлено неизвестным вирусом, поскольку они не были связаны с ВГВ или какими-либо другими известными вирусами [6].

И хотя к этому моменту к аналогичному выводу пришли и другие ученые, такой вывод оставался гипотетичным, поскольку идентифицировать вирус такого ПТГ, который классифицировался как ГНАНВ (ПТГНАНВ), не удавалось [7].

С 1977 г Альтер руководил группой ученых из НИЗ, работавших над созданием модели этой инфекции на обезьянах. В 1978 г им удалось, введя шимпанзе сыворотку крови больных ПТ-ГНАНВ, вызвать у них гепатитоподобное заболевание. Иными словами, они сумели воспроизвести у обезьян экспериментальную модель инфекции, лежащей в основе ПТ-ГНАНВ [8]. Заметим, что аналогичный результат получила и группа американских ученых, руководимая Э.Тейбором и финансируемых санитарным отделом Комиссии по продуктам питания и лекарствам США (FDA) [7].

Ныне считается, что именно появление экспериментальной модели ПТ-ГНАНВ на шимпанзе создало объективные предпосылки для его этиологической "расшифровки". Так, рационально используя эту модель, Стефен Фейнстон из отдела инфекций НИЗ и Дэниэл Брэдди из Центра по контролю за заболеваниями (CDC) в Атланте, вместе с сотрудниками в ходе многочисленных тщательно выполненных пассажей вируса на обезьянах, сумели установить некоторые его свойства: размеры, тип нуклеиновой кислоты и наличие суперкапсида [9].

Так, в 1983 г С.Фейнстон и соавторы, исследуя материалы от шимпанзе, инфицированных материалами больного ПТ-ГНАНВ, обнаружили в организме животных вирусные частицы диаметром 50-100 нм, которые инактивировались хлорамином. В 1985 г Д.Брэдди и соавторы показали, что вирус ПТ-ГНАНВ скорее всего представляет собой небольшой, содержащий одноцепочечную РНК, вирус размерами 60-80 нм, обладающий липопротеидной оболочкой. Они же предположили, что судя по основным свойствам, этот вирус таксономически мог относиться либо к тогавирусам, либо к флавивирусам [10].

Вместе с тем, выявленные у больных животных и людей частицы вируса прямо связать с ПТ-ГНАНВ не удавалось, поскольку отсутствовали препараты, содержащие антитела, стабильно иммунологически регистрировавшие с сывороткой боль-

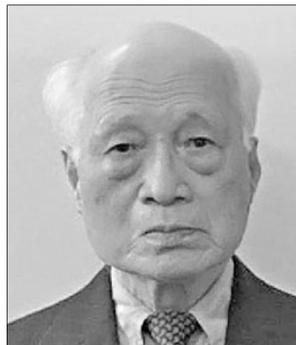
## Группа ученых, впервые идентифицировавших ВГС



**Майкл Хаутон**  
(Michael Houghton)



**Кви-Лим Чу**  
(Qui-Lim Choo)



**Джордж Куо**  
(George Kuo)



**Даниел Брэдли**  
(Daniel Bradley)

ных людей и, при этом, не реагирующие с компонентами сыворотки крови здоровых доноров [11]. Это препятствовало точной идентификации возбудителя ПТ-ГНАНВ.

Тем не менее, результаты проведенных до 1988 г исследований и, в первую очередь, с непосредственным участием Х.Альтера, стали той основой, на которой в итоге удалось решить задачу по установлению этиологии ПТ-ГНАНВ. Именно это обстоятельство предопределило включение Альтера в число лауреатов Нобелевской премии.

Касаясь заслуг Альтера в изучении ГС, надо иметь в виду и то, что они признавались и ранее. В частности, еще в 1992 г получил Мемориальную премию К.Ландштейнера, в 2000 г был удостоен весьма престижной в США премии Ласкера, а в 2013 г - самой авторитетной в Канаде Международной премии Гайрднера (тогда этой же премией был удостоен и Д.Брэдли). Сегодня Альтер член Национальной Академии наук США и глава отдела инфекций НИЗ в г.Бетезде.

МАЙКЛ ХАУТОН родился в 1949 г в Лондоне и в 1977 г в Королевском колледже Лондона стал доктором философии по биохимии. Вскоре он переехал в США и сотрудничал с фармацевтическими компаниями - с 1982 г он работал в компании "Кайрон" (Chiron Corp.) в г.Эммервиле в Калифорнии, занимавшейся генно-инженерными разработками (с 2006 г она стала дивизионом фирмы Novartis).

В 1986 г по инициативе Д.Брэдли, представлявшего CDC, началась работа по выделению генома вируса ПТ-ГНАНВ, переданного им Брэдли и содержащегося в материалах, полученных им у инфицированных шимпанзе. Хаутон возглавил научную группу, в которую вошли американские ученые Кви-лим Чу (из Сингапура) и Джордж Куо (родом из Тайваня) и сам Брэдли.

Эти ученые на основе принципиально нового

диагностического подхода и с помощью необычно трудоемкого комплекса молекулярно-генетических методов (выделении вирусной РНК из крови зараженных шимпанзе и последующее ее клонирование и трансляции в бактериях) и серологических исследований впервые в вирусологии смогли практически вслепую идентифицировать вирусную РНК, оказавшуюся геномом возбудителя этого заболевания. Приняв во внимание еще в 1974 г рекомендованное А.Принсом название, ученые обозначили это заболевание термином "гепатитом С" [12].

Практическая ценность результатов исследований Хаутона и его коллег выходит далеко за пределы их академической значимости и не ограничивается молекулярно-генетической и серологической идентификацией вируса, являющегося возбудителем ГС.

На основе этих результатов практически сразу были разработаны надежные и, главное, широко доступные тесты на ВГС-инфекцию, включающие не только радиоиммунологический, но и иммуноферментный методы для выявления антител к ВГС [13]. Вскоре была разработана полимеразная цепная реакция для обнаружения вирусной РНК [14].

Внедрение последних в практику уже к 1990 г обеспечило возможность не только своевременной диагностики ГС, но и организации вирусологического контроля всей переливаемой донорской крови: благодаря этому частота развития ГС у реципиентов крови снизилась до уровня, в среднем, "1 заражение на 10 млн трансфузий". Иначе говоря, применение этих методов предотвратило миллионы случаев заражения и, в итоге, спасло сотни тысяч человеческих жизней [15].

Кроме того, на основе этих методов стало возможным начать всестороннее исследование свойств ВГС, а также осуществить изучение вызываемой им инфекции.

Это позволило оценить масштабы распространения инфекции в мире. Уже в начале 90-х гг неожиданно для многих выяснилось, что она имеет глобальное распространение и протекает преимущественно субклинически с высокой частотой хронизации. Выяснилось и то, что хроническая ВГС-инфекция, наряду с ГВ, является одной из основных причин развития цирроза печени и ежегодной смерти сотен тысяч больных. И, наконец, с помощью этих методов была установлена причастность инфекции к некоторым аутоиммунным и онкологическим заболеваниям [16].

Завершив основную часть этой работы, Хаутон воспользовался одним из приглашений на работу и в 1988 г покинул фирму Кайрон. Он работал в университетах Канады, а последние годы руководит отделом вирусологии в университете Альберта в г.Эдмонтоне (Канада) и занимается разработкой вакцины против ГС.

В разное время он был удостоен целого ряда наград: в 1992 г - Мемориальной премии Карла Ландштейнера (вместе с Альтером); в 1993 г - премии Роберта Коха, в 2000 г - премии Ласкера. В 2013 г в Канаде он, вместе с Альтером и Бредли, был удостоен Международной Премии Гайрднера (но он не принял премию из-за отсутствия в номинации его коллег - К.Чу и Дж.Куо - непосредственно участвовавших в работе по идентификации ВГС.

ЧАРЛЬЗ РАЙС родился в 1952 г в г.Сокраменто (США) и в 1971 г завершил специализацию по зоологии. В дальнейшем был докторантом в Калифорнийском технологическом институте и изучал биологию некоторых РНК-содержащих вирусов; здесь он в 1981 г получил степень доктора по биохимии.

С 1986 г по 2001 г работал в Вашингтонском университете Сент-Луиса и в 1990 г по заказу FDA США начал работу по клонированию генома ВГС, который был идентифицирован в 1989 г. С 2001 г эти исследования были продолжены в Институте Рокфеллера в Нью-Йорке.

Даже очень кратко характеризуя главные успехи, достигнутые в исследованиях Райса и его коллег, следует отметить следующее.

Дело в том, что еще группа Хаутона установила, что полученная ею вирусная РНК не обладает способностью реплицироваться в культивируемых *in vitro* клетках. Начав свои исследования, Райс и его коллеги установили, что это обусловлено отсутствием в молекуле РНК определенного участка, расположенного у ее 3'-конца.

В 1996 г они разработали метод получения молекулы РНК, которая содержала этот участок и по-

тому была способной устойчиво и с высокой интенсивностью репродуцироваться в поддерживаемой *in vitro* культуре клеток человека и вызывать инфекцию у шимпанзе. Надо признать, что аналогичные результаты в 2000 г получил и работавший в Германии Р.Бартеншлегер.

Иначе говоря, ученым удалось воспроизвести эффективную репликацию РНК ВГС в лаборатории и по сути создать в лаборатории полноценно функционирующий вирус, способный размножаться в культуре клеток и при введении шимпанзе вызывать у них гепатит [17].

К этому надо добавить и то, что ВГС-инфекцию изначально воспроизводили лишь у шимпанзе, использование которых затруднялось из-за высокой стоимости этих приматов и жестких этических ограничений. Поэтому весьма ценной стала разработка группой Райса метода воспроизведения репродукции ВГС в модельной клеточной линии гепатомы человека.

Вместе с тем, эти ученые сумели воспроизвести инфекцию и у химерных (гуманизированных) мышей, печень которых "сформирована" из гепатоцитов человека. Такие животные были созданы путем "пересадки" человеческих гепатоцитов эмбрионам генномодифицированных мышей, у которых "отключены" гены, необходимые для нормального развития собственных клеток печени и с врожденным иммунодефицитом, предотвращающим развитие реакции отторжения человеческих клеток. В итоге, в процессе развития печень этих животных формируется из человеческих гепатоцитов, восприимчивых к человеческому вирусу [18].

Итак, важнейшим итогом исследований Райса и его коллег стало, во-первых, получение функционально полноценной вирусной РНК, способной устойчиво репродуцироваться как *in vivo*, так и *in vitro* и, во-вторых, разработка способов моделирования инфекции не только в стабильных линиях гепатоцитов, но и в организме химерных мышей.

Все это, упростило и удешевило работы по изучению процесса репродукции ВГС в контролируемых условиях - стало возможным многократно воспроизводить модель этого процесса в лаборатории. Соответственно, используя такую модель можно было детально исследовать на молекулярном уровне не только все этапы репликации генома ВГС, но и процессов формирования в клетке новых вирионов. Более того, появилась доступная возможность определения характера влияния на этот процесс различных химических и биологических агентов, а также оценки выраженности потенциального токсического действия этих

агентов как на гепатоциты *in vitro*, так и на организм мышей.

Так, в лаборатории был исследован ряд веществ, которые оказались способными избирательно снижать активность "ключевых" ферментов ВГС, участвующих в процессе его репродукции и, таким образом, подавлять развитие инфекции. Их стали рассматривать как потенциальные противовирусные препараты из группы "ингибиторов вирусных ферментов" или "препаратов прямого протитовирусного действия". Принцип применения таких препаратов получил название "таргетной терапии" больных хроническим ГС [19].

Первые из таких препаратов были обнаружены в лаборатории Райса - они вышли на стадию клинических испытаний еще в 2003 г, а в 2011 г были включены в протоколы лечения больных ГС. Уже в 2013 г была разработана программа использования таких препаратов, позволявшая излечить до 95% пациентов. Поэтому важнейшими достижениями Райса были признаны разработка модельных систем для изучения репродукции ВГС и их использование с целью разработки эффективного метода лечения хронического ГС.

Значимость научных заслуг Райса была отмечена престижными премиями: в 2007 г он был удостоен премии М.Бейеринка по вирусологии, в 2015 г - премии Р.Коха, а в 2016 г - премии Ласкера (ее же удостоились Ральф Бартеншлагер и Майкл София) [20].

Он был избран членом Национальной академии наук США. С 2001 г он переехал в Нью-Йорк и работает в университете Рокфеллера.

В заключение следует подчеркнуть, что присуждение Нобелевской премии могло бы формально восприниматься, как косвенное указание на то, что проблема ГС уже полностью исчерпана. Однако, в действительности присуждение этой премии ознаменовало лишь то, что за истекшие годы наука действительно смогла не только

обстоятельно исследовать ВГС и вызываемую им инфекцию, но и наметить реальные пути к ощущаемому снижению социальной значимости ГС и его осложнений и отдаленных последствий.

Итак, присуждение Нобелевской премии названным выше ученым лишь ознаменовало большие успехи, достигнутые в области изучения ВГС и борьбы с вызываемым им заболеванием. При этом, нельзя упускать из виду то, что проблема ГС пока не снята с повестки дня, как минимум, в силу двух обстоятельств.

Во-первых, за последнее десятилетие появились препараты для таргетной терапии больных ГС, которые обладают очень высокой терапевтической активностью. Однако, они все еще отличаются высокой стоимостью, что существенно ограничивает их доступность для населения многих экономически неблагополучных стран с наиболее широким распространением инфекции, вызванной ВГС.

Во-вторых, несмотря на широкомасштабные поиски, проводимые более 30 лет, до сих пор так и не удалось решить проблему с созданием действенной вакцины против ГС и вопрос о возможности профилактики ГС для защиты людей и, в первую очередь, относящихся к группам высокого риска заражения. Очевидно, что полный контроль за этой инфекцией можно будет обеспечить только после появления такой вакцины. На актуальность этого вопроса указывает и то, что все трое ученых, удостоенных Нобелевской премии и сегодня продолжают исследования, направленные на создание такой вакцины.

Итак, ныне сложилась ситуация, похожая на ситуацию с ГВ в 1976 г - сегодня, спустя даже 45 лет после присуждения Нобелевской премии Бламбергу за открытие ВГВ, борьба с ГВ не утратила своей актуальности. Поэтому неудивительно, что ГС по-прежнему остается в числе наиболее приоритетных проблем мирового здравоохранения и привлекает к себе все новых исследователей.

### Литература

1. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Кадырова А.А. Важнейшие достижения и перспективные пути дальнейшего развития современной инфекционной гепатологии. Современные достижения азерб. медицины. 2016;2:3-11. Режим доступа: [http://maamjournal.az/download/dost\\_n2\\_2016.pdf](http://maamjournal.az/download/dost_n2_2016.pdf)
2. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Основные направления и этапы изучения вируса гепатита С и вызываемой им инфекции и важнейшие достижения в борьбе с вирусным гепатитом С. Биомедицина (Баку). 2019;3:4-17. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10017
3. Успехи в изучении вирусного гепатита. Серия технических докладов ВОЗ N.602. Женева, 1978, 68 с. Режим доступа: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41223/WHO\\_TRS\\_602\\_rus.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41223/WHO_TRS_602_rus.pdf?sequence=2&isAllowed=y)
4. Blumberg B., Alter H., Visnich S. A "new" antigen in leukemia sera. JAMA. 1965;191:541-6. DOI: 10.1001/jama.1965.03080070025007

5. Alter HJ, Holland PV, Purcell RH, et al. Posttransfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis-B antigen-positive donors. *Ann Intern Med.* 1972;77(5):691-9. DOI: 10.7326/0003-4819-77-5-691.
6. Alter HJ, Holland PV, Purcell RH. The emerging pattern of post-transfusion hepatitis. *Am J Med Sci.* 1975;270(2):329-34. DOI: 10.1097/00000441-197509000-00014.
7. Михайлов М.И., Мамедов М.К. К 20-ти летию идентификации вируса гепатита С. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2010;5:120-124.
8. Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, Popper H. Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. *Lancet.* 1978;1(8062):459-63. DOI: 10.1016/s0140-6736(78)90131-9..
9. Мамедов М.К., Мамедова С.М. Идентификация вируса гепатита С - только среднее звено в цепи открытий. *Биомедицина (Баку).* 2004;1:36-41. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/identifikatsiya-virusa-gepatita-s-tolko-srednee-zveno-v-tsepi-otkrytiy>
10. Bradley DW, McCaustland KA, Cook EH, et al. Posttransfusion non-A, non-B hepatitis in chimpanzees. Physicochemical evidence that the tubule-forming agent is a small, enveloped virus. *Gastroenterology.* 1985;88(3):773-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(85\)90150-7](https://doi.org/10.1016/0016-5085(85)90150-7)
11. Alter MJ, Sampliner RE. Hepatitis C: and miles to go before we sleep. *N Engl J Med.* 1989;321(22):1538-40. DOI: 10.1056/NEJM198911303212208.
12. Choo QL, Weiner AJ, Overby LR, Kuo G, Houghton M, Bradley DW. Hepatitis C virus: the major causative agent of viral non-A, non-B hepatitis. *Br Med Bull.* 1990;46(2):423-41. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072408.
13. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science.* 1989;244(4902):362-4. DOI: 10.1126/science.2496467.
14. Weiner AJ, Kuo G, Bradley DW, et al. Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. *Lancet.* 1990;335(8680):1-3. DOI: 10.1016/0140-6736(90)90134-q.
15. Houghton M. Discovery of the hepatitis C virus. *Liver Int.* 2009;29 Suppl 1:82-8. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01925.x.
16. Мамедов М.К., Михайлов М.И. К истории открытия и изучения вируса гепатита С. (Москва). 2010;2:5-8.
17. Kolykhalov AA, Feinstone SM, Rice CM. Identification of a highly conserved sequence element at the 3' terminus of hepatitis C virus genome RNA. *J Virol.* 1996;70(6):3363-71. DOI: 10.1128/JVI.70.6.3363-3371.1996.
18. Blight KJ, Kolykhalov AA, Rice CM. Efficient initiation of HCV RNA replication in cell culture. *Science.* 2000;290(5498):1972-4. DOI: 10.1126/science.290.5498.1972.
19. Мамедов М.К. Таргетная терапия вирусного гепатита С: вчера, сегодня и завтра. *Биомедицина (Баку).* 2015;1:3-8. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/targetnaya-terapiya-virusnogo-gepatita-s-vchera-segodnya-i-zavtra>
20. Мамедов М.К. Престижная премия за достижения в изучении вирусного гепатита С и успехи в борьбе с этим заболеванием. *Биомедицина (Баку).* 2016;4:98-103. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/prestizhnaya-premiya-za-dostizheniya-v-izuchenii-virusnogo-gepatita-s-i-uspehi-v-borbe-s-etim-zabol-evaniem>

### References

1. Mamedov M.K., Dadasheva A.E., Kadyrova A.A. Most important achievements and perspective ways of further development of infectious hepatology. *Modern Achievem. Azerb. Med.* 2016;2:3-11. Available at: [http://maamjournal.az/download/dost\\_n2\\_2016.pdf](http://maamjournal.az/download/dost_n2_2016.pdf) (in Russian).
2. Mamedov M.K., Mikhilov M.I. Main directions and stages of investigation of hepatitis C virus and its infection and most important achievements in the struggle with viral hepatitis C. *Biomedicine (Baku).* 2019;17(3):4-17. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10017 (in Russian).
3. Advances in viral hepatitis. WHO Technical Report Series. N.602. Geneva;1978:68 с. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41223/WHO\\_TRS\\_602.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41223/WHO_TRS_602.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
4. Blumberg B., Alter H., Visnich S. A "new" antigen in leukemia sera. *JAMA.* 1965;191:541-6. DOI: 10.1001/jama.1965.03080070025007
5. Alter HJ, Holland PV, Purcell RH, et al. Posttransfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis-B antigen-positive donors. *Ann Intern Med.* 1972;77(5):691-9. DOI: 10.7326/0003-4819-77-5-691.
6. Alter HJ, Holland PV, Purcell RH. The emerging pattern of post-transfusion hepatitis. *Am J Med Sci.* 1975;270(2):329-34. DOI: 10.1097/00000441-197509000-00014.

7. Mikhailov M.I., Mamedov M.K. K 20-ti letiyu identifikatsii virusa gepatita C. *Journal of microbiology epidemiology immunobiology*. 2010;5:120-124. (in Russian).
8. Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, Popper H. Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. *Lancet*. 1978;1(8062):459-63. DOI: 10.1016/s0140-6736(78)90131-9.
9. Mamedov M.K., Mamedova S.M. Identifikatsiya virusa gepatita C - tolko srednee zveno v tsepi otkrytiy. *Biomedicine (Baku)*. 2004;1:36-41. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/identifikatsiya-virusa-gepatita-s-tolko-srednee-zveno-v-tsepi-otkrytiy> (in Russian).
10. Bradley DW, McCaustland KA, Cook EH, et al. Posttransfusion non-A, non-B hepatitis in chimpanzees. Physicochemical evidence that the tubule-forming agent is a small, enveloped virus. *Gastroenterology*. 1985;88(3):773-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(85\)90150-7](https://doi.org/10.1016/0016-5085(85)90150-7)
11. Alter MJ, Sampliner RE. Hepatitis C: and miles to go before we sleep. *N Engl J Med*. 1989;321(22):1538-40. DOI: 10.1056/NEJM198911303212208.
12. Choo QL, Weiner AJ, Overby LR, Kuo G, Houghton M, Bradley DW. Hepatitis C virus: the major causative agent of viral non-A, non-B hepatitis. *Br Med Bull*. 1990;46(2):423-41. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072408.
13. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science*. 1989;244(4902):362-4. DOI: 10.1126/science.2496467.
14. Weiner AJ, Kuo G, Bradley DW, et al. Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. *Lancet*. 1990;335(8680):1-3. DOI: 10.1016/0140-6736(90)90134-q.
15. Houghton M. Discovery of the hepatitis C virus. *Liver Int*. 2009;29 Suppl 1:82-8. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01925.x.
16. Mamedov M.K., Mikhailov M.I. K istorii otkrytiya i izucheniya virusa gepatita C. *Mir virusnykh gepatitov (Moscow)*. 2010;2:5-8. (in Russian).
17. Kolykhalov AA, Feinstone SM, Rice CM. Identification of a highly conserved sequence element at the 3' terminus of hepatitis C virus genome RNA. *J Virol*. 1996;70(6):3363-71. DOI: 10.1128/JVI.70.6.3363-3371.1996.
18. Blight KJ, Kolykhalov AA, Rice CM. Efficient initiation of HCV RNA replication in cell culture. *Science*. 2000;290(5498):1972-4. DOI: 10.1126/science.290.5498.1972.
19. Mamedov M.K. Targeted therapy of hepatitis C: yesterday, today and tomorrow. *Biomedicine (Baku)*. 2015;1:3-8. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/targetnaya-terapiya-virusnogo-gepatita-s-vchera-segodnya-i-zavtra> (in Russian).
20. Mamedov M.K. A prestigious award for achievements in the study of viral hepatitis C and progress in the fight against this disease. *Biomedicine (Baku)*. 2016;4:98-103. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/prestizhnaya-premiya-za-dostizheniya-v-izuchenii-virusnogo-gepatita-s-i-uspehi-v-borbe-s-etim-zabolevaniem> (in Russian).