

И.А. Морозов¹, Л.Ю. Ильченко*^{1,2}, К.К. Кюрегян^{3,4}, А.А. Карлсен^{3,4},
Е.С. Федюкина¹, И.Г. Федоров^{2,5}, Н.В. Петренко⁵

¹— Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова Российской академии наук», Москва, Россия

²— Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³— Научно-исследовательский центр Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁴— Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

⁵— Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

ПЕРВЫЕ ДВА СЛУЧАЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С TORQUE TENO MIDI VIRUS (TTMDV), GENUS GAMMATORQUEVIRUS

I.A. Morozov¹, L.Yu. Ilchenko*^{1,2}, K.K. Kyuregyan^{3,4}, A.A. Karlsen^{3,4},
E.S. Fediukina¹, I.G. Fedorov^{2,5}, N.V. Petrenko⁵

¹— Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, Moscow, Russia

²— Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³— Research Centre of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

⁴— Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

⁵— City Clinical Hospital named V.M. Buyanova, Moscow, Russia

THE FIRST TWO CASES OF CHRONIC HEPATITIS ASSOCIATED WITH TORQUE TENO MIDI VIRUS (TTMDV), GENUS GAMMATORQUEVIRUS

Резюме

Среди населения во многих странах мира установлена чрезвычайно высокая распространённость вирусов *Anelloviridae*, подтверждена гепатотропность и гепатопатогенность некоторых генотипов этого семейства. С помощью молекулярно-биологических, патогистологического, иммуногистохимического и электронно-микроскопического методов представлено описание 2 клинических случаев хронического гепатита, ассоциированного Torque teno midi virus (TTMDV, genus *Gammatorquevirus*), в отсутствие других *Anelloviruses* и каких-либо гепатотропных вирусов (HBV, HCV, GBV-C, CMV).

Ключевые слова: *Torque teno midi virus*, гепатотропность, гепатопатогенность, хронический гепатит.

Abstract

The prevalence of *Anelloviridae* virus is high among population in many countries. The hepatotropic and hepatopathogenic features were confirmed in some genotypes of this family. Two chronic hepatitis B clinical cases associated with Torque teno midi virus (TTMDV, genus *Gammatorquevirus*) in the absence of other *Anelloviruses* and hepatotropic viruses (HBV, HCV, GBV-C, CMV) were described by using of molecular-biological, histopathological, immunohistochemical and electron microscopy methods.

Key words: *Torque teno midi virus*, hepatotropic, hepatopathogenic, chronic hepatitis.

*Контакты/Contacts. E-mail: ilchenko-med@yandex.ru:

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-1-71-77

БП — биоптат печени, ГТПП — гаммаглутамилтранспептидаза, ИГХ — иммуногистохимическое исследование, ИМТ — индекс массы тела, ХГ — хронический гепатит, ХЗП — хронические заболевания печени, ЩФ — щелочная фосфатаза, ЭМ — электронно-микроскопические изображения

Введение

Начиная с 1997 г., в течение 10 последующих лет усилиями японских вирусологов (Okamoto H., Nishizawa T., Ninomiya M. и др.) были открыты три новых вируса человека, главным свойством которых является геном в виде кольцевой одноцепочечной молекулы ДНК: Torque teno virus — «в виде тонкого ожерелья», лат. — (TTV, genus *Alphatorquevirus*) с геномом 3.7–3.8 kb, Torque teno mini virus (TTMV, genus *Betatorquevirus*) с геномом 2.8–2.9 kb и Torque teno midi virus (TTMDV, genus *Gammatorquevirus*) с геномом 3.2 kb. Эти вирусы были объединены в филогенетически неклассифицированное семейство *Anelloviridae*, в которое включены и аналогичные вирусы ряда млекопитающих [8, 10, 12].

В течение 2–3 лет после открытия TTV была установлена чрезвычайно высокая распространённость этих вирусов среди населения во многих странах мира и подтверждена не только их гепатотропность, но и гепатопатогенность некоторых генотипов. Описан характер хронической патологии печени, вызываемой TTV, получены электронно-микроскопические (ЭМ) изображения этого вируса, выделенного из сыворотки крови и фекалий [7], а также в биоптате печени (БП) непосредственно в цитоплазме гепатоцитов [3]. Однако некоторые исследователи до настоящего времени убеждены в отсутствии патогенности TTV, полагая, что это может быть результатом длительного (многовекового) периода коэволюции вируса и хозяина.

Многочисленные эпидемиологические и клинические исследования TTMV свидетельствуют об ассоциации этого вируса с рядом патологических состояний иммунной и дыхательной систем, крови, а также с раком и лимфомами. Вместе с тем, эти исследования не дают точной и полной картины участия TTMV в патологии человека и, в частности, в патологии печени [5].

Что касается TTMDV, то их роль в патологии человека в настоящее время вообще не определена, размер их не известен, а морфология не описана.

В ходе ретроспективных исследований распространённости инфекции *Anelloviridae* среди пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) вирусной и невирусной этиологии, а также здоровых лиц — первичных доноров крови, нами были выявлены три случая моноинфекции TTMDV [1]. У двух женщин с клиническим диагнозом хронический гепатит (ХГ) алкогольной этиологии и ХГ неуточнённой этиологии,

а также у одного первичного донора крови было установлено отсутствие других *Anelloviruses* и каких-либо гепатотропных вирусов (HBV, HCV, GBV-C, CMV). Вирус у больших ХГ был идентифицирован в гепатоцитах с помощью ЭМ, установлен его размер и кратко описан характер хронической патологии печени, вызванной TTMDV [1]. Учитывая, что это было первое в научной литературе описание патологии, возможно обусловленной TTMDV, мы решили представить полное описание данных клинических случаев.

Материал и методы исследования

Сыворотки крови и БП с соответствующей подготовкой были использованы для углублённого изучения с помощью патогистологического, ЭМ, иммуногистохимического (ИГХ) исследований, а также тестирования молекулярно-биологическими методами (ИФА, ПЦР) в лабораториях ИПВЭ им. М.П. Чумакова.

Сыворотка крови и часть биоптата (2 мм) в течение 3 мин с момента получения материала замораживались при температуре — 20 °С на период до 1 недели с последующей транспортировкой (с соблюдением режима охлаждения) в лабораторию для анализа. Другая часть биоптата помещалась в фиксирующую смесь из 2% раствора параформальдегида и 2.5% глутаральдегида на буфере Хенкса, и после фиксации и обезвоживания заключалась в смесь эпоксидных смол эпон–аралдит. В дальнейшем приготовленные ультратонкие срезы после контрастирования уранилацетатом и цитратом свинца изучались в электронном микроскопе JEM-100C (Jeol, Япония). Морфометрию вирионов проводили в программе BioVision (Австрия) при увеличении 30 тыс. в негативном изображении 400% от исходного размера.

Часть ультратонких срезов монтировали на никелиевые сеточки (200 mesh), покрытые формваром и напылённые углеродом (Agar Scientific Ltd), и после деосмирования с помощью Na-метапериодата использовали для проведения иммуноцитохимической верификации вирионов TTMDV. Процедура подготовки препаратов для иммуноэлектронной микроскопии (ИЭМ) с использованием Protein A — Colloidal Gold (10 нм, фирмы EMS) проводилась по методу, детально описанному M. Bendayan [4]. В связи с отсутствием коммерческих антител (АТ) к изучаемому вирусу нами была использована цельная сыворотка крови (разведение 1:50) донора, у которого также была моноинфекция только одним анеллови-

русом TTMDV, но отсутствовал биопсийный материал, что исключало морфологическое исследование.

В качестве отрицательного контроля использовали пропускание этапа инкубации с АТ, либо инкубировали с коммерческими IgG и или с разведённой 1:50 сывороткой здорового донора, не имевшего вирусов семейства *Anelloviridae*.

С целью исключения латентной формы ХГВ у пациентов, было проведено ИГХ выявление HBsAg на парафиновых срезах с архивных блоков из патологоанатомического отделения ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ» с помощью моноклональных АТ к HBsAg (anti-HBs, Cell Marque S1-210 USA) по стандартной методике производителя. Полутонкие срезы для гистологического изучения окрашивали толуидиновым синим.

В образцах сыворотки крови определяли методом ИФА серологические маркеры гепатотропных вирусов HBV и HCV (HBsAg, anti-HBc, anti-HCV) с помощью тест-систем производства ООО «Диагностические системы» по протоколам производителя. Также образцы сыворотки крови тестировали на GBV-C RNA (вируса, ранее известного под названием вирус гепатита G) методом ПЦР, совмещенной с обратной транскрипцией по протоколу, описанному J. Hattori с соавт. [6].

Выделение нуклеиновых кислот из образцов сыворотки крови проводили с помощью набора реагентов «Набор для выделения ДНК/РНК из сыворотки или плазмы на магнитных частицах MP@SiO₂» (производство ЗАО «Силекс») по протоколу производителя.

Для выявления ДНК вирусов *Anelloviridae* образцы сыворотки крови были проанализированы в ПЦР с вложенными праймерами, предложенными M. Ninomiya с коллегами [9], позволяющими дифференцировать TTV, TTMDV и TTMV на основании величины амплифицированного фрагмента.

Для подтверждения специфичности идентификации TTV, TTMDV и TTMV в применяемой ПЦР проводили определение нуклеотидной последовательности полученных фрагментов вирусных геномов методом прямого секвенирования ампликонов. Для подтверждения специфичности амплификации проводили поиск с помощью функции BLAST в базе данных NCBI (National Center for Biotechnology Information).

Результаты исследования и обсуждение

Случай 1

Пациентка П., 39 лет. Поступила в клинику 28.01.2009 г. с жалобами на общую слабость, увеличение живота в объёме.

Считает себя больной после того, как в период новогодних каникул употребляла алкогольные напитки в умеренных дозах, после чего отметила повышение температуры тела до 38 °С, увеличение живота в объёме. Систематический прием алкогольных напитков в анамнезе категорически отрицает.

Амбулаторно установлена гиперхромная анемия средней степени тяжести и незначительный лейкоцитоз. В биохимическом анализе крови: общий билирубин — 50 мкмоль/л, прямой билирубин — 28.5 мкмоль/л, аспарагиновая аминотрансфераза (АСТ) — 321 МЕ/л, аланиновая аминотрансфераза (АЛТ) — 49 МЕ/л. HBsAg и HCV не обнаружены. Направлена в ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ для обследования и лечения.

При поступлении состояние средней степени тяжести. Индекс массы тела (ИМТ) — 24 кг/м². Кожные покровы и склеры желтушны. Периферических отеков нет. Псориазические бляшки на коже голени. Со стороны органов дыхания, кровообращения и мочевыделительной системы патологии не установлено. Печень увеличена, уплотнена, поверхность ровная, край слегка заострен. Селезенка не пальпировалась. Клинический анализ крови без отклонений. Биохимический анализ крови от 17.02.2009: АСТ — 223 МЕ/л, АЛТ — 48 МЕ/л, гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП) — 1684 МЕ/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) — 372 МЕ/л, общий билирубин — 24.3 мкмоль, прямой билирубин — 9.6 мкмоль.

По данным УЗИ гепатобилиарной системы печень увеличена в размерах, эхогенность повышена, структура диффузно неоднородная, внутривенные протоки и печёночные вены не расширены, сосудистый рисунок нормальный. С целью оценки выраженности активности и стадии фиброза проведена пункционная БП.

При патогистологическом изучении БП установлено расширение портальных трактов за счёт склероза с единичными порто-портальными септами, с тенденцией к аннулярной перестройке долек и склероза вокруг центральных вен. Обнаружена васкуляризация синусоидов, умеренная воспалительная инфильтрация лимфоцитами портальных трактов и долек. Гепатоциты с распространённой мелко- и крупнокапельной жировой инфильтрацией со стиранием балочного строения, явлениями внутриклеточного холестаза, некрозом единичных гепатоцитов. Морфологическое заключение: стеатогепатит умеренной активности (A2), фиброз 2 ст.

Случай 2

Пациентка М., 65 лет. Поступила в стационар 09.10.2013 с жалобами на постоянные ноющие боли в верхней половине живота; выраженную тошноту, не связанную с приемом пищи и временем суток; эпизодическую рвоту желчью, приносящую облегчение; снижение веса на 7 кг в течение года; повышение температуры до фебрильного уровня (преиму-

щественно в утренние и вечерние часы) с ознобом; боли в большеберцовых костях; одышку в покое; выраженную слабость.

Считает себя больной с марта 2013 г., когда появились вышеописанные жалобы; лечения не получала. С сентября 2013 г. болевой синдром, диспепсические явления усилились, отмечено повышение уровня активности АЛТ, ГГТП. Учитывая данные анамнеза, клиническая картина была расценена как проявление ХГ.

Из анамнеза известно, что в 1973 г. диагностирован синдром Шегрена, с ноября 2011 г. определялись АТ к вирусам герпеса человека 3, 4, 5 типов IgG, IgM. За период последующего наблюдения титр АТ нормализовался.

Клинический анализ крови от 10.10.2013 без отклонений от нормы. Биохимический анализ крови: АСТ — 34 МЕ/л, АЛТ — 52 МЕ/л, ЩФ — 235 МЕ/л, билирубин общий — 10,9 мкмоль, билирубин прямой — 4,1 мкмоль. HBsAg и антитела к HCV не обнаружены.

По данным УЗИ гепатобилиарной системы печень не увеличена в размерах, обнаружены диффузные изменения паренхимы. Для дифференциальной диагностики патологических процессов, определения ИГА проведена пункционная биопсия печени.

При патогистологическом изучении БП установлено: портальные тракты не расширены, с незначительной лимфоидной инфильтрацией, выходом отдельных лимфоидных элементов за пределы по-

граничной пластинки. Синусоиды не расширены, в просвете лимфоидные элементы. Отмечается пролиферация ретикулоэндотелиоцитов, наличие мелких внутридольковых лимфоидных скоплений. В цитоплазме отдельных гепатоцитов отложение жёлчного пигмента. Гепатоциты с зернистой дистрофией; ближе к перивенулярной зоне встречаются группы гепатоцитов с гидропической дистрофией. Некоторые гепатоциты с дисплазией ядер, встречаются двуядерные гепатоциты и апоптозные тельца. При окраске по Ван Гизону выявляется фиброз портальных трактов, коллагеновые волокна в стенках центральных вен, незначительный очаговый перисинусоидальный фиброз. При окраске суданом III жировой инфильтрации гепатоцитов не обнаружено. Морфологическое заключение: ХГ с незначительной степенью гистологической активности (A1), фиброз I ст.

В начале углублённого изучения полученного от этих пациентов материала мы, прежде всего, провели определение нуклеотидной последовательности полученных фрагментов вирусных геномов методом прямого секвенирования ампликонов с целью сравнения их с соответствующими фрагментами геномов 23 генотипов TTVDV, имеющих в генбанке. Оказалось, что у всех пациентов, включая сыворотку крови больного — источника АТ к этому вирусу, даже на таком коротком участке генома имеются оригинальные сочетания нуклеотидов, отсутствующие среди 23 геномов сравнения (рис. 1).

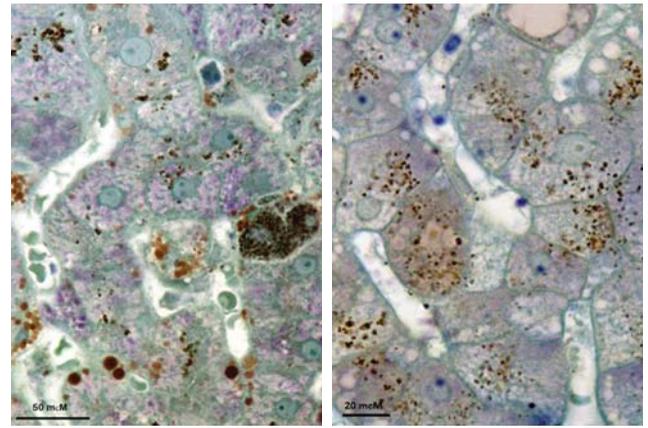


Рисунок 1. Уникальные участки генома TTMDV у обследованных пациенток (№ 24, № 26) и у донора (№ 25) — источника антител к TTMDV.
Figure 1. Unique TTMDV genome regions in the examined patients (№ 24, № 26) and the donor (№ 25) — a source of antibodies to TTMDV

При тщательном светооптическом исследовании установлено, что признаки ХГ у обоих пациенток схожи. Наблюдалась незначительная лимфоидная инфильтрация портальных трактов с выходом за пределы пограничной пластинки, мелкие внутридольковые скопления лимфоцитов, существенное просветление цитоплазмы (цитопатия) гепатоцитов. Наиболее характерным признаком патологии в обоих случаях был внутриклеточный холестаз (рис. 2 а, б), а также дистрофия и некробиоз эпителия жёлчных протоков (рис. 4а). Отмечался умеренный фиброз портальных трактов I–II стадии, а также вокруг центральных вен и в перисинусоидальном пространстве (рис. 4а, б).

На фоне гепатоцитов в состоянии цитопатии встречаются клетки с очень тёмной цитоплазмой (рис. 2а), заполненной осмиофильной массой. При ЭМ подобных клеток установлено, что их цитоплазма содержит огромное количество липофусцина и мелкие капли триглицеридов, являющихся, по-видимому, продуктом лизосомального гидролиза элементов жёлчи, внутриклеточных элементов и, возможно, вирионов (рис. 3а).

Упомянутые выше дистрофия и некробиоз эпителия жёлчных протоков (рис. 4а), скорее всего, затрудняют внутрипротоковый транспорт жёлчи и являются основной патогенетической причиной внутриклеточного холестаза. Этому опосредованно способствует фиброз, который развивается у этих пациентов не только в портальном тракте, но и в пространствах Диссе синусоидов, а также в структурах печёночных долек между гепатоцитами, то есть перицеллюлярно (рис. 5а).



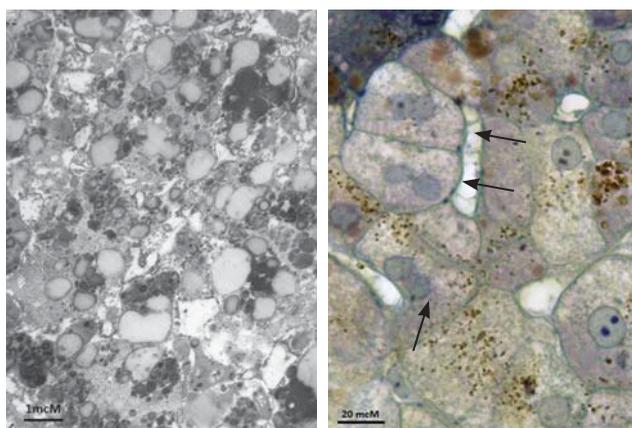
а б

Рисунок 2. Выраженный внутриклеточный холестаз: а – 1 случай; б – 2 случай.

Figure 2. Expressed intracellular cholestasis: а – 1 case; б – 2 case.

Установлен ХГ с наличием минимального портального холангита, умеренного портального и перисинусоидального фиброза II ст., ассоциированных с TTMDV. В первом наблюдении не исключается также возможная роль алкогольного фактора в повреждении печени. Однако, определенное сходство морфологической картины с изменениями в ткани печени пациентки с гепатитом неустановленной этиологии, вызывает сомнения в ведущей роли только токсического фактора в развитии ХГ.

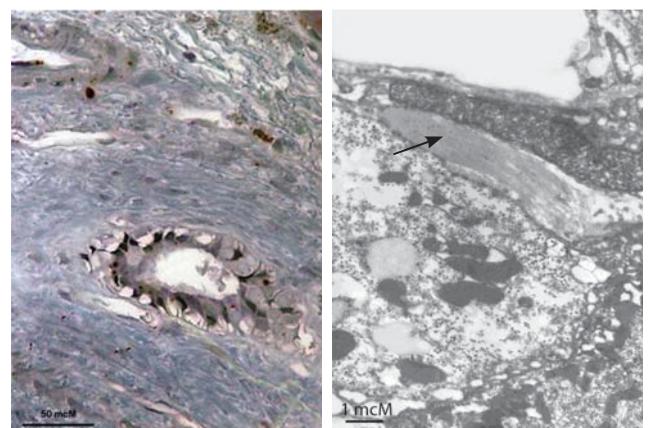
Ассоциация ХГ у обсуждаемых пациенток с вирусной инфекцией *Anelloviridae*, изначально установленной иммунобиологическими методами в сыворотке



а б

Рисунок 3. а – Ультраструктура гепатоцита с тёмной цитоплазмой (см. текст); б – Двухъядерные гепатоциты (стрелки) как признак регенерации.

Figure 3. а – The ultrastructure of hepatocytes with dark cytoplasm (see text); б – Two-nuclear hepatocytes (arrows) as a sign of recovery.



а б

Рисунок 4. а – Фиброз портального тракта; некробиотические изменения эпителия жёлчного протока; б – Коллагеновые волокна (стрелка) в пространстве Диссе синусоида.

Figure 4. а – portal tract fibrosis; necrobiotic changes epithelial bile duct; б – Collagen fibers (arrow) in the space of Disse sinusoid.

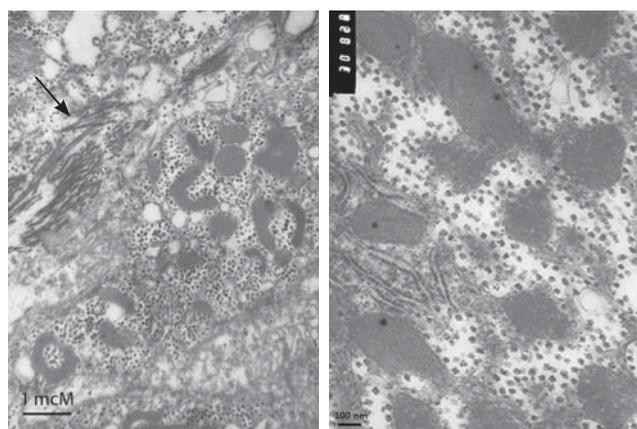


Рисунок 5. *a* – Коллагеновые волокна между гепатоцитами (стрелка); *б* – Вирионы TTMDV в цитоплазме гепатоцита с просветлённой цитоплазмой.

Figure 5. *a* – Collagen fibers between hepatocytes (arrow); *b* – TTMDV virions in the cytoplasm of hepatocytes with enlightened cytoplasm.

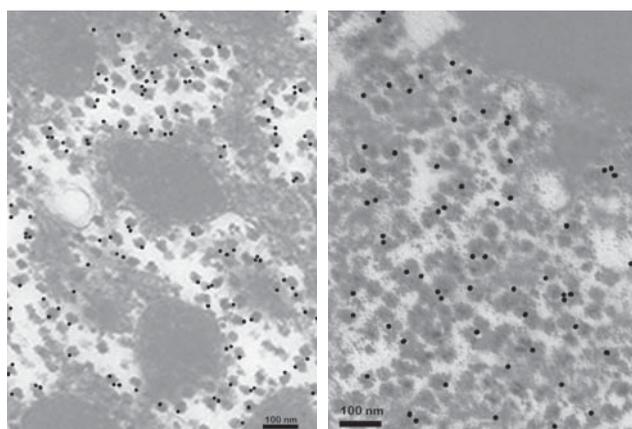


Рисунок 6. Верификация вирионов TTMDV с помощью ИЭМ с использованием Protein A – Colloidal Gold. *a* – пациентка М.; *б* – пациентка П.
Figure 6. Verification virions TTMDV using IEM using Protein A – Colloidal Gold. and – patient M.; *b* – the patient P.

крови и в биоптатах печени, была подтверждена с помощью ЭМ биоптатов. Вирионы TTMDV обнаруживались в огромном количестве во всех гепатоцитах уже при малых увеличениях (рис. 4б, 5а). При большом увеличении TTMDV представлен округлыми электроплотными частицами, хотя их плотность несколько ниже, чем у кальциевых включений в матриксе митохондрий (рис. 5б).

Прямым доказательством того, что обнаруженные вирионы являются именно TT midi представителем *Anelloviridae* служат результаты их верификации с помощью ИЭМ с использованием Protein A — Colloidal Gold (рис. 6 а, б). Отчётливо видно, что продукт реакции наблюдается только в зоне расположения вирионов с непосредственным контактом с вирионами и отсутствует на профилях митохондрий. Отсутствие неспецифической реакции в отрицательных контролях подтверждает, что причиной ХГ у пациенток является именно моноинфекция TTMDV, выявленная нами молекулярно-биологическими методами в сыворотке крови и ткани печени.

Заключение

В последние 15 лет выяснение роли недавно открытых вирусов гепатитов G, TTV и SENV в развитии патологии человека, и, в частности, патологии печени, периодически поднимается в научной литературе, но до сих пор остаётся невыясненной. Это относится и к инфекции, вызванной TTMDV, случайно обнаруженной японскими коллегами при ретроспективном изучении коллекции сывороток крови пациентов, содержащих TTV, всего менее 10 лет назад.

Многие клиницисты не учитывают понятие «терапевтической инфекции», при которой из всех лиц, имеющих в организме бактериальный или вирусный инфект, только у 10-15% наблюдаются клинические проявления соответствующего этой инфекции заболевания. При этом не подвергаются исследованию БП, позволяющие установить не только гепатотропность инфекта, но и его гепатопатогенность. Так, мы не нашли ни одной публикации в мировой литературе, посвященной морфологическим изменениям печени у моноинфицированных TTMDV, за исключением двух наших сообщений [1, 2]. Одной из причин этого является постоянное снижение в последнее время показаний к проведению тонкоигольной БП, заменой которой не может служить фиброэластометрия. Надеемся, что данное сообщение, в котором приводятся доказательства ассоциации ХГ холестагического типа с моноинфекцией TTMDV, привлечёт внимание гепатологов и патологов к этой проблеме.

Ⓐ

Список литературы/ References:

1. Морозов И.А., Зверкова Е.А., Кюрегян К.К. и др. Вирусы рода *Anelloviridae* при хронической патологии печени. ЭИГК. 2015; 7: 4-11.
Morozov I.A., Zverkova E.A., Kyuregyan K.K. et al. The viruses of *Anelloviridae* family in chronic liver disease. *Exper. and Clinical Gastroenterol.* 2015; 7: 4-11 [in Russian].
2. Морозов И.А., Ильченко Л.Ю. TT midi virus (Genus *Gammatorquevirus*) — комменсал или патоген? Мат. XXII Междунар. конгресса «Гепатология сегодня 2016», РЖГК. 2016; 1, Прилож. 47: 15.
Morozov I.A., Ilchenko L.Yu. TT midi virus (Genus *Gammatorquevirus*) — commensal or pathogen? *Mat. XXII Int. Congress «Hepatology Today 2016».* RJGHC. 2016; 1, Suppl. 47: 15 [in Russian].

3. Хомерики С.Г., Ильченко Л.Ю., Морозов И.А., Карлович Т.И. Клинико-морфологические особенности поражения печени у больных, инфицированных вирусом гепатита ТТ. Мир вирусных гепатитов. 2006; 2: 2-8.
Khomeriki S.G., Ilchenko L.Yu., Morozov I.A., Karlovich T.I. Clinico-morphological features of liver damage in patients infected with hepatitis TT. World of viral hepatitis. 2006; 2: 2-8 [in Russian].
4. Bendayan M. Protein A — Gold and Protein G Pjstembedding Immuno-electron Microscopy. In: Colloidal Gold. Principles, Methods and Applications. Ed. M.A. Hayat, Academic Press Inc. (London). 1989. P. 33-94.
5. Hausen H., de Villiers E-M. Virus target cell conditioning model to explain some epidemiologic characteristics of childhood leukemias and lymphomas. Int. J. Cancer. 2005; 115: 1-5.
6. Hattori J., Okumura N., Yamazaki Y. et al. Beneficial effect of GB virus C co-infection in human immunodeficiency virus type 1-infected individuals. Microbiol. Immunol. 2007; 51: 193-200.
7. Itoh Y., Takahashi M., Fukuda M. et al. Visualization of TT virus particles recovered from the sera and feces of Infected humans. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000; 279: 718-724.
8. Ninomiya M., Nishizawa T., Takahashi M. et al. Identification and genomic characterization of a novel human torque teno virus of 3.2 kb. J. General. Virology. 2007; 88: 1939-1944.
9. Ninomiya M., Takahashi M., Nishizawa T. et al. Development of PCR assays with nested primers specific for differential detection of three human anelloviruses and early acquisition of dual or triple infection during infancy. J. Clin. Microbiol. 2008; 46: 507-514.
10. Nishizawa T., Okamoto H., Konishi K. et al. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997; 241: 92-97.
11. Okamoto H. History of discoveries and pathogenicity of T Viruses. TT Viruses: the still elusive human pathogens. E.-M. de Villiers, H. zur Hausen (eds.), Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2009; 2-15.
12. Takahashi K., Iwasa Y., Hijikata M., Mishiro S. Identification of a new human DNA virus (TTV-like mini virus, TLMV) intermediately related to TT virus and chicken anemia virus. Arch. Virol. 2000; 145: 979-993.

*Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/
The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests*

Статья получена/article received 13.01.2017 г.



VII МЕЖДУНАРОДНАЯ (XII ВСЕРОССИЙСКАЯ) ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ СТУДЕНТОВ И МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ — ГАЗОВСКИЕ ЧТЕНИЯ: «СПЕШИТЕ ДЕЛАТЬ ДОБРО...»

Дата проведения: 02 декабря 2017 года
Место проведения: Москва, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. Островитянова, 1

ОТКРЫТ ПРИЕМ ТЕЗИСОВ НА 2017 ГОД!

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в VII Международной (XII Всероссийской) практической медицинской конференции студентов и молодых ученых — Газовские чтения: «СПЕШИТЕ ДЕЛАТЬ ДОБРО...».

Эта конференция — уникальная возможность для молодых врачей представить широкой публике клинический случай из собственной практики.

Клинический случай может быть представлен как в виде доклада, так и в виде постера в одной из следующих секций:

«ТЕРАПИЯ»; «ХИРУРГИЯ»; «ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ»; «ПЕДИАТРИЯ»

Возможен прием тезисов только для публикации, без участия в конференции.

Не упустите возможность стать активным участником конференции!

Помните:

- Тезисы на конференцию принимаются только в электронном виде через онлайн-форму на сайте <http://www.amms.info/blank-4>.
- Если для участия в конференции Вам необходимо Официальное приглашение, мы будем рады Вам помочь! Вышлите нам письмо с указанием ваших контактных данных, кому должно быть адресовано письмо (адресант), его регалии, полное название организации, в которой работает адресант, на чье имя послать письмо (если отличается от имени адресанта или вашего имени).

С нетерпением ждем встречи с вами на VI Международной (XI Всероссийской) практической медицинской конференции студентов и молодых ученых — Газовские чтения: «СПЕШИТЕ ДЕЛАТЬ ДОБРО...»!

Организационный комитет конференции