
ОБЗОРЫ

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

<https://doi.org/10.36233/0507-4088-110>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022



Энтеральные вирусные гепатиты у обезьян

Догадов Д.И.¹, Кюрегян К.К.^{2,3}, Михайлов М.И.^{2,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии» Министерства науки и высшего образования (Минобрнауки) РФ, 354376, Сочи, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», 105064, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, Россия

В течение последнего десятилетия большое число вирусов, генетически связанных с вирусами гепатита человека, были обнаружены у животных, в том числе и обезьян. Множество вирусов, близких вирусу гепатита А (ВГА, *Picornaviridae: Hepatovirus: Hepatovirus A*) человека, было обнаружено у различных видов млекопитающих в течение 2015–2018 гг., включая главным образом летучих мышей и грызунов, а также землероек, тюленей и сумчатых животных. Зоонозные генотипы вируса гепатита Е (ВГЕ, *Hepeviridae: Orthohepevirus: Orthohepevirus A*) были обнаружены у диких кабанов, оленей, верблюдов и кроликов, а также у приматов. Кроме того, у летучих мышей, хорьков, грызунов, птиц и рыб были описаны вирусы, генетически близкие ВГЕ. Тем не менее именно обезьяны остаются важными лабораторными животными для изучения ВГА- и ВГЕ-инфекции. Изучение спонтанной и экспериментальной инфекции у этих животных представляет бесценный источник информации о биологии и патогенезе этих вирусов и по-прежнему является незаменимым инструментом для тестирования вакцин и лекарств. Целью данного обзора литературы являлись обобщение и анализ опубликованных данных о циркуляции ВГА и ВГЕ среди диких и содержащихся в неволе приматов, а также результатов экспериментов по моделированию на обезьянах инфекций, вызываемых ВГА и ВГЕ.

Ключевые слова: вирус гепатита А (ВГА); вирус гепатита Е (ВГЕ); обезьяны

Для цитирования: Догадов Д.И., Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Энтеральные вирусные гепатиты у обезьян. *Вопросы вирусологии*. 2022; 67(3): 173–184. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-110>

Для корреспонденции: Догадов Дмитрий Игоревич, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории инфекционных вирусов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии» Министерства науки и высшего образования (Минобрнауки) РФ, 354376, Сочи, Россия. E-mail: dima_loko86@mail.ru

Участие авторов: Догадов Д.И. – обзор публикаций на тему статьи, написание и редактирование текста; Кюрегян К.К. – обзор публикаций на тему статьи, редактирование текста; Михайлов М.И. – обзор публикаций на тему статьи, редактирование текста.

Финансирование. Результаты получены при поддержке проекта Минобрнауки России в рамках соглашения № 075-15-2021-1065 от 28 сентября 2021 г. о предоставлении гранта на реализацию отдельных мероприятий Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019–2027 гг.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Поступила 13.04.2022

Принята в печать 26.05.2022

Опубликована 30.06.2022

REVIEW ARTICLE

<https://doi.org/10.36233/0507-4088-110>

Enteral viral hepatitis in monkeys

Dmitriy I. Dogadov¹, Karen K. Kyuregyan^{2,3}, Mikhail I. Mikhailov^{2,3}¹FSBRI «Research Institute of Medical Primatology» of the Ministry of Education and Science of Russia, 354376, Sochi, Russia;²FSBRI «I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», 105064, Moscow, Russia;³FSBEI FPE «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of Russia, 125993, Moscow, Russia

Within the last decade, a large number of viruses genetically related to human hepatitis viruses have been identified in different animal species, including monkeys. Numerous viruses related to human hepatitis A virus (HAV, Picornaviridae: Hepatovirus: Hepatovirus A) were detected in various mammalian species in 2015–2018, predominantly in bats and rodents, but also in shrews, seals and marsupials. Zoonotic hepatitis E virus (HEV, Hepeviridae: Orthohepevirus: Orthohepevirus A) genotypes have been found in wild boars, deer, camels, and rabbits, as well as in non human primates. In addition, viruses that are genetically close to HEV have been described in bats, ferrets, rodents, birds, and fish. Nevertheless, monkeys remain important laboratory animals in HAV and HEV research. The study of spontaneous and experimental infection in these animals is an invaluable source of information about the biology and pathogenesis of these viruses and continues to be an indispensable tool for vaccine and drug testing. The purpose of this literature review was to summarize and analyze published data on the circulation of HAV and HEV among wild and captive primates, as well as the results of experimental studies of HAV and HEV infections in monkeys.

Keywords: hepatitis A virus (HAV); hepatitis E virus (HEV); monkeys**For citation:** Dogadov D.I., Kyuregyan K.K., Mikhailov M.I. Enteral viral hepatitis in monkeys. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2022; 67(3): 173–184. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-110>**For correspondence:** Dmitriy I. Dogadov, Ph.D. (Biol.), Researcher of the Laboratory of Infection Virology, FSBRI «Research Institute of Medical Primatology» of the Ministry of Education and Science of Russia, 354376, Sochi, Russia. E-mail: dima_loko86@mail.ru**Contribution:** Dogadov D.I. – review of publications on the topic of the article, writing and editing of the text; Kyuregyan K.K. – review of publications on the topic of the article, text editing; Mikhailov M.I. – review of publications on the topic of the article, text editing.**Information about the authors:**Dogadov D.I., <https://orcid.org/0000-0003-1596-0509>Kyuregyan K.K., <https://orcid.org/0000-0002-3599-117X>Mikhailov M.I., <https://orcid.org/0000-0002-6636-6801>**Funding.** The results were obtained during the implementation of the project of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation under agreement No. 075-15-2021-1065 dated September 28, 2021 on the provision of a grant for the implementation of certain activities of the Federal Scientific and Technical Program for the Development of Genetic Technologies for 2019–2027.**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Received 13 April 2022

Accepted 26 May 2022

Published 30 June 2022

Введение

За последние 60 лет был достигнут большой прогресс в изучении вирусов гепатита человека. Однако ключевые аспекты их эволюции и патогенеза остаются малоизученными. В течение последнего десятилетия большое число вирусов, генетически связанных с вирусами гепатита человека, были обнаружены у животных, в том числе и обезьян.

Значительное расширение знаний о разнообразии вирусов животных произошло благодаря новым молекулярно-генетическим методам и беспрецедентному вниманию к зоонозным инфекциям, которое последовало за идентификацией высокопатогенных вирусов, таких как вирус Эбола и коронавирус SARS (Severe

acute respiratory syndrome – тяжёлый острый респираторный синдром) у летучих мышей. Множество вирусов, генетически связанных с вирусом гепатита А (ВГА, *Picornaviridae: Hepatovirus: Hepatovirus A*), было обнаружено у различных видов млекопитающих в течение 2015–2018 гг., главным образом у летучих мышей и грызунов, а также землероек, тюленей и сумчатых животных [1].

Зоонозные генотипы вируса гепатита Е (ВГЕ, *Hepeviridae: Orthohepevirus: Orthohepevirus A*) были обнаружены у диких кабанов, верблюдов, кроликов и крыс [2, 3]. Кроме того, у летучих мышей, хорьков, грызунов, птиц и рыб были описаны вирусы, генетически близкие ВГЕ и объединенные с ним в одно семейство

Hepeviridae [4]. Таким образом, вирусы, схожие с вирусами гепатита человека, существуют у разных животных.

Текущая пандемия, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 – тяжёлый острый респираторный синдром, связанный с коронавирусом 2), в очередной раз продемонстрировала, что для выявления новых и возвращающихся инфекций, а также их резервуаров среди животных требуется систематическое исследование вирусных инфекций у животных.

Обезьяны являются важными лабораторными животными для изучения ВГА- и ВГЕ-инфекции. Изучение спонтанной и экспериментальной инфекции у этих животных представляет собой бесценный источник информации о биологии и патогенезе этих вирусов и по-прежнему является незаменимым инструментом для тестирования вакцин и лекарств.

Целью данной работы являлись обобщение и анализ опубликованных данных о циркуляции ВГА и ВГЕ среди диких и содержащихся в неволе приматов, а также результатов экспериментов по моделированию вызываемых ВГА и ВГЕ инфекций на обезьянах.

Вирус гепатита А обезьян

Первые данные о ВГА у приматов были опубликованы в 1961 г., когда W.D. Hillis и соавт. описали вспышку с признаками этой инфекции среди шимпанзе, а также среди людей, работающих с этими животными [5]. Полученные данные стали первым доказательством того, что человек и обезьяны могут инфицировать друг друга ВГА. Вначале такие случаи были описаны как инфекционный гепатит, а позднее ретроспективно было доказано, что эта инфекция была вызвана ВГА, передававшимся от детенышей шимпанзе и являвшимся инфекционным для людей [6–9].

В 1980-е гг. после разработки тестов на основе иммуноферментного анализа (ИФА) для выявления антител к ВГА (анти-ВГА) было показано, что у различных видов обезьян Старого Света имеются эти антитела. Вспышки ВГА-инфекции также выявлялись среди низших обезьян Старого Света, отловленных в местах естественного обитания. По клиническим признакам они были аналогичны описанным ранее вспышкам у шимпанзе, за исключением отсутствия случаев ВГА-инфекции среди обслуживающего персонала [8, 10, 11]. Дальнейшие исследования показали, что среди большинства видов обезьян Старого и Нового Света, содержащихся в различных зоопарках и приматологических центрах мира, наблюдается высокая частота выявления анти-ВГА (**табл. 1**) [12–17].

Как видно из **табл. 1**, все виды человекообразных и низших обезьян Старого Света восприимчивы к ВГА. Позитивные особи наблюдались как среди животных, постоянно содержащихся в неволе, так и среди диких и импортированных обезьян. Анти-ВГА-IgG не были выявлены только среди SPF-животных (Specific Pathogen Free – беспатогенные животные).

Среди человекообразных обезьян частота выявления IgG-антител находилась в пределах 27–67%. Среди низших обезьян Старого Света этот показатель варьировал от 7 до 98%. Наиболее высокая (более 80%) частота распространения анти-ВГА-IgG наблюдалась среди обезьян рода макак, зелёных мартышек, а также павианов.

Кроме того, у многих видов макак, павианов и зелёных мартышек был выявлен маркер недавно перенесённой ВГА-инфекции (анти-ВГА-IgM). Так, наиболее высокая (78%) частота выявления анти-ВГА-IgM наблюдалась среди импортированных зелёных мартышек, а в остальных случаях этот показатель не превышал 20%.

Судя по частоте выявления антител, интенсивность циркуляции ВГА среди низших обезьян Нового Света оказалась на порядок ниже, чем среди человекообразных обезьян и низших обезьян Старого Света, за исключением ночных обезьян.

В середине 1980-х гг. были получены первые нуклеотидные последовательности различных штаммов ВГА, выделенных при вспышках гепатита А (ГА) у людей. Штамм НМ-175 человеческого происхождения, являющийся в настоящее время референсным для ВГА, был выделен при вспышке ГА в Австралии, а впоследствии экспериментальная инфекция с использованием этого штамма была воспроизведена на мармозетах [18]. Определение полной нуклеотидной последовательности штамма НМ-175 позволило провести сравнительный анализ последовательностей других штаммов ВГА, а также способствовало исследованию генетической гетерогенности штаммов ВГА, выделенных от людей и обезьян [19–21].

Результаты сравнительного анализа геномов ВГА человека и обезьян показали, что область VP1 является наиболее вариабельной, тогда как 5'-нетранслируемая область является наиболее консервативной [8].

В 1992 г. на основании генетического анализа 168 нуклеотидов участка VP1–2A 152 штамма ВГА человека и обезьян были разделены на 7 генотипов [22]. В 2007 г. II и VII генотипы из-за большого сходства были объединены в один генотип ВГА [23], который сегодня разделен на 6 генотипов. Следует отметить, что нуклеотидные последовательности с идентичностью более 85% объединяют в один генотип, а генотипы подразделяются на субгенотипы с вариабельностью в пределах 7,5% [23–25]. Штаммы ВГА, выделенные от низших обезьян Старого и Нового Света, в настоящее время относят к III–VI генотипам (**табл. 2**) [20, 26–31]. При этом штаммы, относящиеся к III генотипу, были выделены и среди людей, тогда как изоляты, относящиеся к IV–VI генотипам, – только от обезьян.

Штамм PA-21, отнесенный позднее к субгенотипу IIIA, был выделен в 1980 г. в Панаме среди диких ночных обезьян (*Aotus trivirgatus*) вскоре после поступления животных в приматологический центр из мест естественного обитания. Серологические исследования других ночных обезьян, содержащихся в центре, выявили широкое распространение анти-ВГА.

Только у одной обезьяны, содержащейся в приматологическом центре более 2 мес, анти-ВГА не были обнаружены. Эти исследования показали, что ночные обезьяны восприимчивы к ВГА и могут быть исполь-

зованы в качестве модели ВГА-инфекции. Позже было выяснено, что штамм РА-21 не только инфицирует обезьян, но и связан со случаями ВГА-инфекции среди людей в Индии, Непале, Швеции и США [25].

Таблица 1. Частота выявления антител к вирусу гепатита А среди различных видов обезьян
Table 1. The frequency of detection of antibodies to HAV among different species of monkeys

Вид обезьян / Species of monkeys	Маркер ВГА-инфекции / Marker of HAV infection		
	IgG (%)	IgM (%)	Источник / Reference
Человекообразные обезьяны / Apes			
Шимпанзе / Chimpanzee <i>Pan troglodytes</i>	0–50* 58**	Н/д N/d	S.S. Kalter и соавт. (1997) [12] R.H. Purcell и соавт. (2001) [13]
Горилла / Gorilla <i>Gorilla gorilla</i>	33*	Н/д N/d	S.S. Kalter и соавт. (1997) [12]
Орангутан / Orangutan <i>Pongo pygmaeus</i>	27*	Н/д N/d	S.S. Kalter и соавт. (1997) [12]
Гиббон / Gibbon <i>Hylobates</i>	33–50*	Н/д N/d	S.S. Kalter и соавт. (1997) [12] R.H. Purcell и соавт. (2001) [13]
Низшие обезьяны Старого Света / The Old World monkeys			
Макаки / Macaques <i>Macaca mulatta, M. fascicularis, M. nemestrina, M. arctoides, M. silenus</i>	7–88* 20** 0*** 42–98****	0–13* 0*** 10,4****	S.S. Kalter и соавт. (1997) [12] L.I. Korzaya и соавт. (2001) [14] R.H. Purcell и соавт. (2001) [13] Д.И. Догадов и соавт. (2019) [15]
Зелёные мартышки / Green monkeys <i>Chlorocebus aethiops, C. pygerythrus</i>	23–98* 63,1** 95****	10–78* 27,5%**	L.I. Korzaya и соавт. (2001) [14] R.H. Purcell и соавт. (2001) [13] Д.И. Догадов и соавт. (2019) [15]
Мартышка-гусар / Patas monkey <i>Erythrocebus patas</i>	0–50*	Н/д N/d	S.S. Kalter и соавт. (1997) [12] R.H. Purcell и соавт. (2001) [13]
Павианы / Baboons <i>Papio hamadryas, P. anubis</i>	17–100* 23****	3–20%*	Л.И. Корзая и соавт. (2011) [16] J.A. Drewe и соавт. (2012) [17] S.S. Kalter и соавт. (1997) [12] R.H. Purcell и соавт. (2001) [13] Д.И. Догадов и соавт. (2019) [15]
Дымчатый мангобей / Sooty mangabey <i>Cercocebus atys</i>	50–100*	Н/д N/d	S.S. Kalter и соавт. (1997) [12] R.H. Purcell и соавт. (2001) [13]
Низшие обезьяны Нового Света / The New World monkeys			
Капуцины / Capuchins <i>Cebus</i>	22*	Н/д N/d	R.H. Purcell и соавт. (2001) [13]
Ночные обезьяны / Three-striped night monkey <i>Aotus trivirgatus</i>	42* 1**	Н/д N/d	
Беличий саймири / Squirrel monkey <i>Saimiri sciureus</i>	0*	Н/д N/d	
Тамарины / Tamarins <i>Saguinus</i>	1*	Н/д N/d	
Мармозеты / Marmosets <i>Callitrichidae</i>	10*	Н/д N/d	
Паукообразные обезьяны / Atelidae <i>Atelidae</i>	18*	Н/д N/d	
Шерстистые обезьяны / Woolly monkey <i>Lagothrix</i>	0*	Н/д N/d	
Бурый прыгун / Brown titi <i>Callicebus brunneus</i>	0*	Н/д N/d	S.S. Kalter и соавт. (1997) [12]
Бледный саки / White-faced saki <i>Pithecia pithecia</i>	100*	Н/д N/d	

Примечание. Н/д – Нет данных. *Рожденные в колонии. **Обитающие в естественных условиях. ***SPF-животные. ****Импортированные.

Note. N/d – no data. *Born in captivity. **Living in the wild. ***SPF animals. ****Imported.

Генотип IV включает в себя только один штамм СУ-145, который был выделен в 1991 г. в Атланте (штат Джорджия, США) от импортированных из Филиппин макак яванских (*Macaca fascicularis*). Анализ последовательности штамма СУ-145 показал отличие от других штаммов ВГА на 20% по нуклеотидной и на 7% по аминокислотной последовательностям. Большинство наблюдаемых несинонимичных замен в сравнении со штаммом НМ-175 находятся у СУ-145 в областях, кодирующих белки VP1 и VP3. Анализ предполагаемых мест расщепления белков капсида показал наличие характерной аминокислотной замены в месте расщепления VP3–VP1: во всех изолятах ВГА человека на этом участке расщепляется пара «глутанин–валин», тогда как в штамме СУ-145 валин заменен треонином. Остальные две области расщепления капсидных белков СУ-145 идентичны таковым у ВГА человека [20].

В 1986 г. в Советском Союзе от зелёных мартышек гривет (*Cercopithecus aethiops*), импортированных из Кении, был выделен штамм АГМ-27 [27]. В 1991 г. было установлено, что нуклеотидная последовательность этого штамма отличается от прототипного штамма ВГА человека НМ-175 на 17%, что соответствует отличию на 7% по аминокислотной последовательности. При этом для неструктурных белков отмечена более высокая степень отличий (8–9%) по сравнению со структурными белками (3%). Значительные отличия АГМ-27 от других штаммов ВГА позволили отнести его к новому, V, генотипу, для которого данный штамм признан прототипным. Кроме того, отсутствие его среди людей позволило сделать вывод, что этот штамм инфицирует только обезьян [32].

Что касается различий в биологических свойствах штаммов НМ-175 и АГМ-27, то АГМ-27 растет в культурах клеток приматов значительно лучше, чем

НМ-175. Также были проведены экспериментальные заражения обезьян, результаты которых показали, что оба штамма вирулентны для тамаринов (*Saguinus mystax*), однако сильно отличаются по вирулентности при инфицировании шимпанзе (*Pan troglodytes*). Так, дикий тип НМ-175 является вирулентным для шимпанзе и вызывает у них проявление острого заболевания, тогда как АГМ-27 протекает у этих животных бессимптомно, но тем не менее приводит к выработке защитных антител [33].

Следует также отметить, что V генотип ВГА был выделен не только от зелёных мартышек, но и от других видов обезьян. Так, в 2008 г. ВГА V генотипа был выделен от макака резуса из Индии (IND-SHAV). Степень сходства нуклеотидных и аминокислотных последовательностей этого штамма с АГМ-27 составила 99,8 и 100% соответственно [28]. В 2012 г. А. J. Bennet и соавт. проанализировали геном изолята ВГА (KibOB-1), выделенного от павиана анубиса (*Papio anubis*), обитающего в Национальном парке Уганды. Нуклеотидная последовательность выделенного изолята была сходна с АГМ-27 на 94,2% [29]. Кроме того, в 2014–2015 гг. среди обезьян НИИ медицинской приматологии (Сочи) были описаны последовательности V генотипа ВГА, выделенные от зелёных мартышек верветок (*Cercopithecus pygerythrus*), импортированных из Танзании, а также от двух макак резусов и макака яванского, содержащихся в питомнике. Отличие этих изолятов от штамма АГМ-27 составило 5,5% по нуклеотидной последовательности участка VP1–2A [30]. Эти данные свидетельствуют о значительном генетическом разнообразии в рамках V генотипа ВГА.

К VI генотипу ВГА относится единственный штамм JM-55, выделенный от макак яванских (*Macaca fascicularis*), которые были импортированы из Ин-

Таблица 2. Изоляты вируса гепатита А, выделенные от обезьян
 Table 2. HAV sequences isolated from monkeys

Генотип ВГА / HAV genotype	Вид обезьяны / Species of monkeys	Источник / Reference
IIIА	Ночные обезьяны / Three-striped night monkeys <i>Aotus trivirgatus</i>	S.M. Lemon и соавт. (1982) [26]
IV	Макаки яванские / Cynomolgus monkeys <i>Macaca fascicularis</i>	O.V. Nainan и соавт. (1991) [20]
V	Зеленые мартышки / Green monkeys <i>Cercopithecus aethiops</i>	А.Г. Анджапаридзе и соавт. (1987) [27]
	Макаки резусы / Monkeys rhesus <i>Macaca mulatta</i>	V.A. Arankalle и соавт. (2009) [28]
	Павианы анубисы / Olive baboons <i>Papio anubis</i>	A.J. Bennet и соавт. (2016) [29]
	Зелёные мартышки верветки / Vervet monkeys <i>Cercopithecus pygerythrus</i>	D.I. Dogadov и соавт. (2018) [30]
	Макаки резусы / Monkeys rhesus <i>Macaca mulatta</i>	D.I. Dogadov и соавт. (2018) [30]
	Макаки яванские / Cynomolgus monkeys <i>Macaca fascicularis</i>	D.I. Dogadov и соавт. (2018) [30]
	Макаки яванские / Cynomolgus monkeys <i>Macaca fascicularis</i>	А.Г. Анджапаридзе и соавт. (1985) [31]

донеции в 1985 г. в Советский Союз [31]. Для этого изолята было установлено наличие аминокислотных замен в тех же областях генома, что и в изоляте СУ-145 генотипа IV, выделенного также от макак яванских [7].

Массовое инфицирование обезьян ВГА, по-видимому, происходит в местах их концентрации после отлова, а также при групповом содержании в питомниках. Инфекция ВГА у обезьян часто протекает без клинических проявлений и сопровождается выделением вируса с фекалиями, появлением антител (анти-ВГА-IgG и анти-ВГА-IgM), а также повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Однако у импортированных животных в период акклиматизации заболевание часто протекает с клиническими проявлениями: снижением двигательной активности, появлением жидкого стула, анорексией и нарастанием печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) в крови. Заболевание в этих случаях может закончиться летально, а при макроскопическом исследовании отмечаются полнокровие печени, ее набухание и стертость рисунка на разрезе. Гистологически выявляются баллонная дистрофия гепатоцитов и их избыточная эозинофилия [34].

Несмотря на многочисленные попытки воспроизведения ВГА на разных видах лабораторных животных, успех был достигнут только при заражении обезьян.

В 1970-х гг. было проведено большое количество экспериментов по заражению шимпанзе ВГА, однако большинство из них были безуспешны. Позже появились данные о заражении обслуживающего персонала ВГА после работы с дикими шимпанзе. Применение серологических тестов показало высокую частоту выявления анти-ВГА среди этих животных, что делало их невосприимчивыми к экспериментальному заражению. В дальнейшем эксперименты по заражению ВГА серонегативных шимпанзе были успешны. Кроме того, были описаны удачные попытки заражения человеческими штаммами ВГА тамаринов, игрунок и ночных обезьян [35, 36].

Дальнейшие исследования показали, что к ВГА восприимчивы не только шимпанзе и некоторые виды низших обезьян Нового Света, но и многие виды низших обезьян Старого Света. С использованием штаммов ВГА, полученных от пациентов с острым ГА, а также от различных видов обезьян со спонтанной ВГА-инфекцией, были выполнены исследования по воспроизведению ВГА-инфекции на этих животных. Независимо от использовавшихся для заражения штаммов, у всех серонегативных обезьян развивалось заболевание, схожее с ГА человека: повышение уровня АЛТ, выделение частиц ВГА с фекалиями, образование анти-ВГА-IgG и анти-ВГА-IgM, а также морфологические изменения в печени, характерные для этой инфекции. Помимо острых форм, у некоторых животных наблюдалось продолжительное бессимптомное выделение вируса, продолжающееся до 8 мес [14].

Несмотря на достигнутые успехи в области таксономии, биологии и эпидемиологии ВГА обезьян,

на сегодняшний день остается много нерешенных вопросов. Большой интерес представляет сравнительный молекулярно-генетический анализ штаммов ВГА, выделенных от разных видов обезьян, обитающих в различных регионах мира. Его проведение могло бы существенно пополнить базу данных GenBank, в которой в настоящее время зарегистрировано единичное количество последовательностей, выделенных от приматов. Данные о генетическом разнообразии ВГА у приматов могут представлять большой интерес для проведения надзора за ВГА-инфекцией как среди обезьян, так и людей.

В связи с тем что обезьяны могут быть источником инфекции для обезьян, а человекообразные – и для людей, при импорте животных как в приматологические центры, так и в зоопарки необходим месячный карантин для этих животных, во время которого должен проводиться сбор фекальных образцов и сывороток крови для выявления маркеров текущей ВГА-инфекции. Кроме того, необходима вакцинация сотрудников и обслуживающего персонала для обеспечения протективного иммунитета, а также снижения вероятности передачи ВГА от человека обезьянам.

Также перспективными представляются поиск и выбор штаммов для моделирования ВГА-инфекции на обезьянах, поскольку экспериментальное воспроизведение этой инфекции на этих животных имеет большое значение для изучения еще нерешенных вопросов патогенеза и иммуногенеза, а также испытания новых препаратов и вакцин против ГА.

Вирус гепатита Е обезьян

Гепатит Е (ГЕ) среди вирусных гепатитов занимает особое место, так как может являться зоонозом и вызывать высокую смертность среди беременных женщин. Вирус гепатита Е (ВГЕ) представляет собой РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству *Hepeviridae*, роду *Orthohepevirus* [37].

Впервые ВГЕ-инфекция у обезьян была описана М.С. Балаяном и соавт. при экспериментальном заражении макак яванских с использованием экстракта фекалий после его опыта по самозаражению, приведшего к открытию ВГЕ [38]. Позже было показано, что многие виды обезьян рода макак (макаки резусы, макаки яванские, лапундеры, индийские, тайванские и японские макаки) восприимчивы к ВГЕ, что подтверждается выявлением антител к ВГЕ (анти-ВГЕ) как у диких, так и у обитающих в неволе приматов (табл. 3) [13, 39–45].

В табл. 3 приведены данные о выявлении анти-ВГЕ-IgM и анти-ВГЕ-IgG у обезьян разных видов из различных приматологических центров мира. Как видно, распространённость антител была широко изучена как у высших, так и у низших обезьян Старого Света.

Среди высших обезьян анти-ВГЕ не были обнаружены, тогда как у низших обезьян Старого Света они были выявлены в основном только у рода макак, за исключением суматранского лангура. У других видов низших обезьян Старого Света анти-ВГЕ обнаружены не были. Среди низших обезьян Нового Света

анти-ВГЕ также выявлены не были, однако исследования среди этих приматов носят единичный характер, а количество обследованных обезьян крайне мало.

Несмотря на то что у многих видов обезьян обнаруживаются анти-ВГЕ, на сегодняшний день данные о спонтанной ВГЕ-инфекции, подтверждённой выявлением у этих животных вирусной рибонуклеиновой кислоты (РНК), опубликованы только в 3 работах (табл. 4) [40, 42, 45–47]. В табл. 4 представлены данные о выделении РНК ВГЕ среди обезьян.

В исследовании Н. Yamamoto и соавт. был обнаружен ВГЕ генотипа 3 (ВГЕ-3) в сыворотке одной из об-

следованных японских макак, содержащихся в питомнике под открытым небом. Следует отметить, что РНК ВГЕ у этой обезьяны обнаруживалась в крови в течение 4 лет (2006–2009), а также в фекалиях, собранных в 2009 г. Анализ нуклеотидных последовательностей участка открытых рамок считывания (ОРС) 2 ВГЕ показал 100% идентичность всех образцов, полученных от этого животного, что свидетельствуют о длительной персистенции ВГЕ-инфекции у обезьяны, сопровождавшейся выделением вируса [44].

В 2019 г. F. Yang и соавт. опубликовали данные о выявлении РНК ВГЕ в образцах фекалий и сыворот-

Таблица 3. Частота выявления антител к вирусу гепатита E у различных видов обезьян
Table 3. The frequency of detection of antibodies to HEV in different species of monkeys

Вид обезьян / Species of monkeys	Маркер ВГЕ-инфекции / Markers of HEV infection		
	IgG (%)	IgM (%)	Источник / Reference
Человекообразные обезьяны / Apes			
Шимпанзе / Chimpanzee <i>Pan troglodytes</i>	0*	Н/д ***** N/d	R.H. Purcell и соавт. (2001) [13] M. Hirano и соавт. (2003) [39]
Орангутан / Orangutan <i>Pongo pygmaeus</i>	0*	Н/д N/d	M. Hirano и соавт. (2003) [39]
Кампучийский гиббон / Pileated gibbon <i>Hylobates pileatus</i>	0*	Н/д N/d	M. Hirano и соавт. (2003) [39]
Обезьяны Старого Света / The Old World monkeys			
Макаки / Macaques <i>Macaca mulatta, M. fascicularis, M. fuscata, M. nemestrina, M. assamensis, M. arctoides, M. radiata, M. cyclopis</i>	0–100 51,8** 16–37*** 0****	0–2,1*	S. Nakamura и соавт. (2012) [40] R.H. Purcell и соавт. (2001) [13] M. Hirano и соавт. (2003) [39] H. Yamamoto и соавт. (2008) [41] Л.И. Корзая и соавт. (2016) [42] Л.И. Корзая и соавт. (2021) [43] H. Yamamoto и соавт. (2012) [44] F. Huang и соавт. (2011) [45] L.I. Korzaya и соавт. (2016) [14]
Зелёные маргышки / Green monkeys <i>Chlorocebus aethiops, C. pygerythrus</i>	0*	0*	R.H. Purcell и соавт. (2001) [13] M. Hirano и соавт. (2003) [39] H. Yamamoto и соавт. (2008) [41] Л.И. Корзая и соавт. (2016) [42] Л.И. Корзая и соавт. (2021) [43]
Суматранский лангур / Black-crested Sumatran langur <i>Presbytis melalophos</i>	2*	Н/д N/d	R.H. Purcell (2001) и соавт. [13]
Маргышка-гусар / Patas monkey <i>Erythrocebus patas</i>	0*	Н/д N/d	M. Hirano и соавт. (2003) [39]
Павианы / Baboons <i>Papio hamadryas, P. anubis</i>	0*	0*	M. Hirano и соавт. (2003) [39] Л.И. Корзая и соавт. (2016) [42]
Обезьяны Нового Света / The New World monkeys			
Капуцины / Capuchins <i>Sapajus paella, Cebus albifrons</i>	0*	Н/д N/d	M. Hirano и соавт. (2003) [39]
Ночные обезьяны / Three-striped night monkey <i>Aotus trivirgatus</i>	0*	Н/д N/d	R.H. Purcell (2001) [13] M. Hirano и соавт. (2003) [39]
Беличий саймири / Squirrel monkey <i>Saimiri sciureus</i>	0*	Н/д N/d	R.H. Purcell (2001) [13] M. Hirano и соавт. (2003) [39]
Усатые тамарины / Saguinus mystax pileatus <i>Saguinus mystax</i>	0*	Н/д N/d	R.H. Purcell и соавт. (2001) [13]

Примечание. Н/д – Нет данных. *Рожденные в колонии. **Обитающие в естественных условиях. ***SPF-животные. ****Импортированные.

Note. N/d – no data. *Born in captivity. **Living in the wild. ***SPF animals. ****Imported.

Таблица 4. Выделение РНК вируса гепатита Е среди обезьян рода макак

Table 4. Isolation of HEV RNA among macaque monkeys

Вид обезьян /Species of monkeys	РНК ВГЕ (%) / HEV RNA (%)	Источник / Reference
Макаки резусы / Monkeys rhesus <i>Macaca mulatta</i>	0/3 (0)* 0/13 (0)* 10/48 (20,8)* 1/88 (1,1)**	F. Huang и соавт. (2011) [45] Л.И. Корзая и соавт. (2016) [42] F. Yang и соавт. (2019) [46] F. Yang и соавт. (2019) [46]
Макаки яванские / Cynomolgus monkeys <i>Macaca fascicularis</i>	0/12 (0)* 7/77 (9,1)*	S. Nakamura и соавт. (2012) [40] D.I. Dogadov и соавт. (2019) [47]
Японские макаки /Japanese macaque <i>Macaca fuscata</i>	1/25 (16)**	H. Yamamoto и соавт. (2012) [44]

Примечание. *Фекальные образцы. **Сыворотки крови.

Note. *Fecal samples. **Serum samples.

ки крови от макак резусов в возрасте 1–2 лет, содержащихся на ферме в китайской провинции Юньнань. Нуклеотидные последовательности, выделенные из фекальных образцов обезьян, были практически идентичны между собой (99,8–100%), относились к субгенотипу ВГЕ 4h и на 99,5–100% были идентичны последовательностям, выделенными в той же провинции от людей, свиней, коров и коз. В то же время последовательность ВГЕ, выделенная из сыворотки крови от одной из обезьян, обследованной в данной работе, принадлежала к субгенотипу ВГЕ 4b, который был выделен от свиней в Китае, а также среди людей в Японии и Камбодже. Уникальность этой последовательности подтвердил полногеномный анализ, согласно которому степень его сходства с другими вариантами субгенотипа 4b составляет 87,1–94,1% [46].

Ранее нами было описано выявление РНК ВГЕ в образцах фекалий от макак яванских, импортированных в Научно-исследовательский институт медицинской приматологии (Сочи) из Вьетнама. Филогенетический анализ показал принадлежность всех обнаруженных у обезьян последовательностей ВГЕ к IV генотипу. Также был проведен филодинамический анализ, согласно которому возраст общего предка вирусных последовательностей, выделенных от макак яванских, составил 5,2 года (доверительный интервал 3,47–10,15 года). Это позволяет предполагать, что ВГЕ-инфекция не явилась результатом заражения от одного источника инфекции, а вероятнее всего, отражает стабильную циркуляцию ВГЕ среди представителей данного вида в питомнике, откуда поступили животные [43, 47].

Обезьяны часто используются в качестве экспериментальной модели для изучения различных аспектов ВГЕ-инфекции. Наиболее распространенными моделями для экспериментального заражения ГЕ являются обезьяны рода макак (макаки резусы и макаки яванские), а также игрунковые обезьяны [48, 49].

Первые экспериментальные исследования по заражению обезьян штаммами ВГЕ, выделенными от человека, были проведены в начале 1990-х гг. [50, 51]. Во всех проведенных исследованиях ВГЕ-инфекция у обезьян протекала без клинических признаков, однако сопровождалась повышением таких биохимиче-

ских показателей, как АЛТ и АСТ, выделением вирусных частиц из фекальных образцов, крови и желчи, а также гистопатологическими изменениями.

В связи с тем что ВГЕ-инфекция во многих случаях наиболее тяжело протекает у беременных женщин, в 1995 г. S. Tsarev и соавт. провели исследование, в котором макаки резусы в I, II и III триместрах беременности были заражены изолятом ВГЕ, выделенным от беременной женщины со смертельным исходом. Сравнение гематологических, биохимических, гистопатологических и серологических маркеров не выявило увеличения тяжести протекания ВГЕ-инфекции у беременных животных. Признаков неонатальной инфекции ВГЕ у родившихся детёнышей также обнаружено не было [52].

В нашей стране на базе Института полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова были проведены исследования по экспериментальному заражению ВГЕ тамахинов (*Saguinus mystax*) и обыкновенных мармозет (*Callithrix jacchus*). Была разработана модель инфекции ВГЕ у обыкновенных мармозет. Были установлены оптимальный способ инфицирования, длительность, клинические и вирусологические характеристики ВГЕ-инфекции у этих животных [48], а также проведены испытания иммуногенных и протективных свойств кандидатной вакцины против ГЕ [49].

Для изучения зоонозных резервуаров ВГЕ-инфекции для человека был проведен ряд исследований, в которых штаммами ВГЕ, выделенными от различных животных, заражали обезьян рода макак [53–56].

L.G. de Carvalho и соавт. провели экспериментальное заражение макак яванских штаммами ВГЕ-3, выделенными от свиней и заболевших людей. У всех обезьян инфекция протекала без клинических признаков, однако сопровождалась сероконверсией, выявлением РНК ВГЕ в крови и фекалиях, а также биохимическими и гематологическими изменениями, при этом значимые различия, связанные с происхождением штаммов вирусов, использовавшихся для заражения, выявлены не были [53].

До настоящего время спорным оставался вопрос о возможности заражения крысиным ВГЕ (*Orthohepevirus C*) обезьян [54], однако в 2021 г. было проведено исследование, в котором 1 макака яванская

и 5 макак резусов были экспериментально заражены крысиным ВГЕ. Несмотря на то что изменений в биохимических показателях у животных не наблюдалось, РНК ВГЕ и сероконверсия были обнаружены у всех обезьян [55]. Эти данные свидетельствуют о том, что не только свиньи, но и крысы могут являться одним из резервуаров ВГЕ как для обезьян, так и для человека.

Также были предприняты попытки экспериментального заражения макак яванских ВГЕ, выделенным от кур (*Orthohepevirus B*), однако признаков инфекции у заражённых обезьян (выделение вируса, сероконверсия) обнаружено не было [56]. Тем не менее вызывают интерес проведённые исследования по экспериментальному заражению поросят штаммом вируса *Orthohepevirus B*, выделенным от птиц. У всех экспериментальных животных отсутствовали клинические признаки инфекции, однако в сыворотке и фекальных образцах выявлялась вирусная РНК. Данные этого исследования показывают, что ВГЕ птиц успешно преодолевает межвидовой барьер, переходя на свиней, а далее, вероятно, может перейти и на человека после успешной адаптации к репликации в свином организме [57].

На сегодняшний день представляет несомненный интерес выделение штаммов ВГЕ, циркулирующих среди обезьян в различных регионах мира, а также их генетическая характеристика. Кроме того, остаётся открытым вопрос, вовлечены ли штаммы ВГЕ, выделенные от обезьян, в зоонозную передачу инфекции человеку.

Исследования естественных резервуаров и экологии ВГЕ помогут понять масштабы и значение зоонозного риска этого вируса. Кроме того, в связи с тем что вакцины против ГЕ до сих пор находятся в разработке, экспериментальная модель ВГЕ на обезьянах будет иметь большое значение для оценки эффективности вакцин против уже существующих, а также против новых штаммов, особенно с зоонозным потенциалом. Это поможет свести к минимуму риск зоонозной передачи и повысить безопасность пищевых продуктов.

Учитывая потенциальную опасность передачи ВГЕ как обезьянам, так и обслуживающему персоналу, при импорте животных из различных регионов мира, также как и в случае с ВГА-инфекцией, необходим месячный карантин для снижения риска заражения. Учитывая подтверждённую возможность заражения обезьян ВГЕ крыс, в приматологических центрах и зоопарках необходимо вести борьбу с грызунами.

Заключение

Таким образом, за последние годы были получены данные о восприимчивости различных видов обезьян к ВГА. Кроме того, были выявлены важные сведения в области молекулярной биологии и современной лабораторной диагностики ВГА. Применение молекулярно-генетических методов позволило классифицировать и охарактеризовать штаммы человека и обезьян. Ранее считалось, что каждый вид обезьян имеет

свои уникальные штаммы ВГА, однако последние исследования показывают, что у приматов встречаются разные генотипы вируса.

Также в последние годы достигнуты большие успехи в изучении таксономии и экологии ВГЕ. Были открыты новые генотипы и субгенотипы, а также естественные хозяева ВГЕ, среди которых не только люди, но и различные виды животных, в том числе обезьяны. Несмотря на то что у обезьян часто выявляются анти-ВГЕ, на настоящий момент естественная ВГЕ-инфекция описана пока только в единичных публикациях. Обезьяны являются важной лабораторной моделью для изучения ВГЕ-инфекции, в том числе для оценки возможности межвидового перехода для разных представителей рода *Orthohepevirus*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Drexler J.F., Corman V.M., Lukashev A.N., van den Brand J.M.A., Gmyl A.P., Brünink S., et al. The Hepatovirus Ecology Consortium. Evolutionary origins of hepatitis A virus in small mammals. *PNAS*. 2015; 112(49): 15190–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.1516992112>
2. Sridhar S., Teng J.L.L., Chiu T.H., Lau S.K.P., Woo P.C.Y. Hepatitis E virus genotypes and evolution: emergence of camel hepatitis E variants. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(4): 1–19. <https://doi.org/10.3390/ijms18040869>
3. Batts W., Yun S., Hedrick R., Winton J. A novel member of the family Hepeviridae from cutthroat trout (*Oncorhynchus clarkii*). *Virus Res.* 2011; 158(1-2): 116–23. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2011.03.019>
4. ICTV. International Committee on Taxonomy of Viruses. Genus: Hepatovirus; 2021. Available at: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/positive-sense-rna-viruses/w/picornaviridae/709/genus-hepatovirus
5. Hillis W.D. An outbreak of infectious hepatitis among chimpanzee handlers at a United States Air Force base. *Am. J. Hyg.* 1961; 73: 316–28. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a120191>
6. Mosely J.W., Reinhardt H.P., Hassler F.R. Chimpanzee-associated hepatitis: an outbreak in Oklahoma. *JAMA*. 1967; 199(10): 105–7.
7. Robertson B.H., Jansen R.W., Khanna B., Totsuka A., Nainan O.V., Siegl G., et al. Genetic relatedness of hepatitis A virus strains recovered from different geographical regions. *J. Gen. Virol.* 1992; 73(6): 1365–77. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-73-6-1365>
8. Robertson B.H. Viral hepatitis and primates: historical and molecular analysis of human and nonhuman primate hepatitis A, B, and the GB-related viruses. *J. Viral. Hepat.* 2001; 8(4): 233–42. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2893.2001.00295.x>
9. Ruddy S.J., Mosley J.W., Held J.R. Chimpanzee-associated viral hepatitis in 1963. *Am. J. Epidemiol.* 1967; 86(3): 634–40. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a120772>
10. Burke D.S., Graham R.R., Heisey G.B., Coursaget R., Levesque B., Gretillat E., et al. Hepatitis A virus in primates outside captivity. *Lancet*. 1981; 2(8252): 928. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)91411-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(81)91411-2)
11. Smith M.S., Swanepoel P.J., Bootsma M. Hepatitis A in nonhuman primates in nature. *Lancet*. 1980; 2(8206): 1241–2. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(80\)92495-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(80)92495-2)
12. Kalter S.S., Heberling R.L., Cooke A.W., Barry J.D., Tian P.Y., Northam W.J. Viral infections of nonhuman primates. *Lab. Anim. Sci.* 1997; 47(5): 461–8.
13. Purcell R.H., Emerson S.U. Animal models of hepatitis A and E. *ILAR J.* 2001; 42(2): 161–77. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031815>
14. Korzaya L.I., Lapin B.A., Shevtsova Z.V., Krilova R.I. Spontaneous and experimental hepatitis A in Old World monkeys are the models of human hepatitis A. *Baltic J. Lab. Animal. Sci.* 2001; 11(2): 135–41.
15. Догаров Д.И., Корзая Л.И., Кюреган К.К., Карлсен А.А., Михайлов М.И., Лапин Б.А. Маркеры гепатита А у обезьян Адлерского приматологического центра. *Вопросы вирусологии.* 2019; 64(5): 246–9. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-5-246-249>

16. Корзая Л.И., Кебурия В.В., Гончаренко А.М., Догадов Д.И., Лапин Б.А. Маркёры вирусных инфекций у лабораторных приматов. В кн.: *Материалы второй международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты медицинской приматологии»*. Сочи; 2011: 79–88.
17. Drewe J.A., O’Riain M.J., Beamish E., Currie H., Parsons S. Survey of infections transmissible between baboons and humans, Cape Town, South Africa. *Emerg. Infect. Dis.* 2012; 18(2): 298–301. <https://doi.org/10.3201/eid1802.111309>
18. Gust I.D., Lehmann N.I., Crowe S., McCrorie M., Locarnini S.A., Lucas C.R. The origin of the HM175 strain of hepatitis A virus. *J. Infect. Dis.* 1985; 151(2): 365–7. <https://doi.org/10.1093/infdis/151.2.365>
19. Balayan M.S., Kusov Yu.Yu., Andjaparidze A.G., Tsarev S.A., Sverdlov E.D., Chizhikov V.E., et al. Variations in genome fragments coding for RNA polymerase in human and simian hepatitis A viruses. *FEBS Lett.* 1989; 247(2): 425–8. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(89\)81384-5](https://doi.org/10.1016/0014-5793(89)81384-5)
20. Nainan O.V., Margolis H.S., Robertson B.H., Balayan M., Brinton M.A. Sequence analysis of a new hepatitis A virus naturally infecting cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*). *J. Gen. Virol.* 1991; 72(7): 1685–9. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-72-7-1685>
21. Van Cuyck-Gandré H., Cockman-Thomas R., Caudill J.D., Asher L.S., Armstrong K.L., Huroeder B., et al. Experimental African HEV infection in cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*). *J. Med. Virol.* 1998; 55(3): 197–202. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9071\(199807\)55:3<197::AID-JMV3>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9071(199807)55:3<197::AID-JMV3>3.0.CO;2-X)
22. Lu L., Ching K.Z., de Paula V.S., Nakano T., Siegl G., Weitz M., et al. Characterization of the complete genomic sequence of genotype II hepatitis A virus (CF53/Berne isolate). *J. Gen. Virol.* 2004; 85(10): 2943–52. <https://doi.org/10.1099/vir.0.80304-0>
23. Cristina J., Costa-Mattioli M. Genetic variability and molecular evolution of hepatitis A virus. *Virus Res.* 2007; 127(2): 127–57. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.01.005>
24. Costa-Mattioli M., Di Napoli A., Ferre V., Billaud S., Perez-Bercoff R., Cristina J. Genetic variability of hepatitis A virus. *J. Gen. Virol.* 2003; 84(Pt. 12): 3191–201. <https://doi.org/10.1099/vir.0.19532-0>
25. Khanna B., Spelbring J.E., Innis B.L., Robertson B.H. Characterization of a genetic variant of human hepatitis A virus. *J. Med. Virol.* 1992; 36(2): 118–24. <https://doi.org/10.1002/jmv.1890360208>
26. Lemon S.M., LeDuc J.W., Binn L.N., Escajadillo A., Ishak K.G. Transmission of hepatitis A virus among recently captured Panamanian owl monkeys. *J. Med. Virol.* 1982; 10(1): 25–36. <https://doi.org/10.1002/jmv.1890100105>
27. Анджапаридзе А.Г., Каретный Ю.В., Корзая Л.И., Балаян М.С., Титова И.П., Замятина Н.А. Эпизоотия гепатита А среди африканских зеленых мартышек, содержащихся в условиях вивария. *Вопросы вирусологии.* 1989; 34(3): 292–6.
28. Arankalle V.A., Ramakrishnan J. Simian hepatitis A virus derived from a captive rhesus monkey in India is similar to the strain isolated from wild African green monkeys in Kenya. *J. Viral. Hepat.* 2009; 16(3): 214–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2008.01060.x>
29. Bennett A.J., Sibley S.D., Lauck M., Weny G., Nyeroba D., Tumukunde A., et al. Naturally circulating Hepatitis A virus in olive baboons, Uganda. *Emerg. Infect. Dis.* 2016; 22(7): 1308–10. <https://doi.org/10.3201/eid2207.151837>
30. Dogadov D.I., Korzaya L.I., Karlsen A.A., Kyuregyan K.K. Molecular genetic identification of isolates of the hepatitis A virus (HAV) from monkeys at Adler primate center. *J. Med. Primatol.* 2018; 47(2): 87–92. <https://doi.org/10.1111/jmp.12333>
31. Анджапаридзе А.Г., Полещук В.Ф., Замятина Н.А., Савинов А.П., Гавриловская И.Н., Балаян М.С. Спонтанный гепатит у яванской макаки, подвергнутой воздействию иммунодепрессантов. *Вопросы вирусологии.* 1985; (4-С): 468–73.
32. Tsarev S.A., Emerson S.U., Balayan M.S., Ticehurst J., Purcell R.H. Simian hepatitis A virus (HAV) strain AGM-27: comparison of genome structure and growth in cell culture with other HAV strains. *J. Gen. Virol.* 1991; 72(7): 1677–83. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-72-7-1677>
33. Raychaudhuri G., Govindarajan S., Shapiro M., Purcell R.H., Emerson S.U. Utilization of chimeras between human (HM-175) and simian (AGM-27) strains of hepatitis A virus to study the molecular basis of virulence. *J. Virol.* 1998; 7(4): 7467–75. <https://doi.org/10.1128/JVI.72.9.7467-7475.1998>
34. Лапин Б.А., Джикидзе Э.К., Крылова Р.И., Стасилевич З.К., Яковлева Л.А. *Проблемы инфекционной патологии обезьян*. М.: РАМН; 2004.
35. Полещук В.Ф., Балаян М.С., Анджапаридзе А.Г., Соболев А.В., Докин В.П., Гуляева Т.В. и др. Моделирование гепатита А и энтерально передающегося гепатита А и В (гепатит Е) на тамаринах *Saguinus mustax*. *Вопросы вирусологии.* 1990; 35(5): 379–82.
36. Полещук В.Ф., Михайлов М.И., Замятина Н.А. Приматные модели вирусных гепатитов человека. *Вопросы вирусологии.* 2006; 51(4): 6–13.
37. ICTV. International Committee on Taxonomy of Viruses. Genus: Hepeviridae; 2021. Available at: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/positive-sense-rna-viruses/w/hepeviridae
38. Balayan M.S., Andjaparidze A.G., Savinskaya S.S., Ketiladze E.S., Braginsky D.M., Savinov A.P., et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology.* 1983; 20(1): 23–31. <https://doi.org/10.1159/000149370>
39. Hirano M., Ding X., Li T.C., Takeda N., Kawabata H., Koizumi N., et al. Evidence for widespread infection of hepatitis E virus among wild rats in Japan. *Hepatol. Res.* 2003; 27(1): 1–5. [https://doi.org/10.1016/S1386-6346\(03\)00192-X](https://doi.org/10.1016/S1386-6346(03)00192-X)
40. Nakamura S., Tsuchiya H., Okahara N., Nakagawa T., Ohara N., Yamamoto H., et al. Epidemiology of hepatitis E virus in indoor-captive cynomolgus monkey colony. *J. Vet. Med. Sci.* 2012; 74(3): 279–83. <https://doi.org/10.1292/jvms.11-0394>
41. Yamamoto H., Li T.C., Koshimoto C., Ito K., Kita M., Miyashita N., et al. Serological evidence for hepatitis E virus infection in laboratory monkeys and pigs in animal facilities in Japan. *Exp. Anim.* 2008; 57(4): 367–76. <https://doi.org/10.1538/expanim.57.367>
42. Корзая Л.И., Кебурия В.В., Догадов Д.И., Лапин Б.А., Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Маркёры гепатита Е у населения Большого Сочи и обезьян Адлерского приматологического центра. *Вопросы вирусологии.* 2016; 61(4): 176–80. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-4-176-180>
43. Корзая Л.И., Догадов Д.И., Гончаренко А.М., Карлсен А.А., Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Распространение маркёров респираторных вирусов человека среди обезьян Адлерского приматологического центра. *Вопросы вирусологии.* 2021; 66(6): 425–33. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-77>
44. Yamamoto H., Suzuki J., Matsuda A., Ishida T., Ami Y., Suzuki Y., et al. Hepatitis E virus outbreak in monkey facility, Japan. *Emerg. Infect. Dis.* 2012; 18(12): 2032–4. <https://doi.org/10.3201/eid1812.120884>
45. Huang F., Yu W., Hua X., Jing S., Zeng W., He Z. Seroepidemiology and molecular characterization of hepatitis E virus in Macaca Mulatta from a village in Yunnan, China, where infection with this virus is endemic. *Hepat. Mon.* 2011; 11(9): 745–9. <https://doi.org/10.5812/kowsar.1735143X.730>
46. Yang F., Duan S., Guo Y., Li Y., Yoshizaki S., Takeda N., et al. Current status of hepatitis E virus infection at a rhesus monkey farm in China. *Vet. Microbiol.* 2019; 230: 244–8. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2019.01.021>
47. Dogadov D.I., Korzaya L.I., Kyuregyan K.K., Karlsen A.A., Kichatova V.S., Potemkin I.A., et al. Natural infection of captive cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) with hepatitis E virus genotype 4. *Arch. Virol.* 2019; 164(10): 2515–8. <https://doi.org/10.1007/s00705-019-04337-3>
48. Кюрегян К.К., Полещук В.Ф., Гордейчук И.В., Гуляева Т.В., Исаева О.В., Морозов И.А. и др. Моделирование вирусного гепатита Е на игрунковых обезьянах. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2015; 160(9): 355–9. <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3173-0>
49. Gordeychuk I., Kyuregyan K., Kondrashova A., Bayurova E., Gulyaev S., Gulyaeva T., et al. Immunization with recombinant ORF2 p551 protein protects common marmosets (*Callithrix jacchus*) against homologous and heterologous hepatitis E virus challenge. *Vaccine.* 2022; 40(1): 89–99. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.11.042>
50. Longer C.F., Denny S.L., Caudill J.D., Miele T.A., Asher L.V., Myint K.S., et al. Experimental hepatitis E: pathogenesis in cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*). *J. Infect. Dis.* 1993; 168(3): 602–9. <https://doi.org/10.1093/infdis/168.3.602>
51. Van Cuyck-Gandré H., Cockman-Thomas R., Caudill J.D., Asher L.S., Armstrong K.L., Huroeder B., et al. Experimental African

- HEV infection in cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*). *J. Med. Virol.* 1998; 55(3): 197–202. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9071\(199807\)55:3<197::AID-JMV3>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9071(199807)55:3<197::AID-JMV3>3.0.CO;2-X)
52. Tsarev S.A., Tsareva T.S., Emerson S.U., Rippey M.K., Zack P., Shapiro M., et al. Experimental hepatitis E in pregnant rhesus monkeys: failure to transmit hepatitis E virus (HEV) to offspring and evidence of naturally acquired antibodies to HEV. *J. Infect. Dis.* 1995; 172(1): 31–7. <https://doi.org/10.1093/infdis/172.1.31>
 53. de Carvalho L.G., Marchevsky R.S., dos Santos D.R., de Oliveira J.M., de Paula V.S., Lopes L.M., et al. Infection by Brazilian and Dutch swine hepatitis E virus strains induces haematological changes in *Macaca fascicularis*. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13(495): 495. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-495>
 54. Purcell R.H., Engle R.E., Rood M.P., Kabrane-Lazizi Y., Nguyen H.T., Govindarajan S., et al. Hepatitis E virus in rats, Los Angeles, California, USA. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17(12): 2216–22. <https://doi.org/10.3201/eid1712.110482>
 55. Yang F., Li Y., Li Y., Jin W., Duan S., Xu H., et al. Experimental Cross-Species Transmission of Rat Hepatitis E Virus to Rhesus and Cynomolgus Monkeys. *Viruses.* 2022; 14(2): 293. <https://doi.org/10.3390/v14020293>
 56. Huang F.F., Sun Z.F., Emerson S.U., Purcell R.H. Determination and analysis of the complete genomic sequence of avian hepatitis E virus (avian HEV) and attempts to infect rhesus monkeys with avian HEV. *J. Gen. Virol.* 2004; 85(6): 1609–18. <https://doi.org/10.1099/vir.0.79841-0>
 57. Михайлов М.И., Кюрегян К.К., Груздева К.Н. Вирус гепатита Е птиц. *Мир вирусных гепатитов.* 2005; (10): 8–11.
 14. Korzaya L.I., Lapin B.A., Shevtsova Z.V., Krilova R.I. Spontaneous and experimental hepatitis A in Old World monkeys are the models of human hepatitis A. *Baltic J. Lab. Animal. Sci.* 2001; 11(2): 135–41.
 15. Dogadov D.I., Korzaya L.I., Kyuregyan K.K., Karlsen A.A., Mikhaylov M.I., Lapin B.A. Markers of hepatitis A in the monkeys of the Adlers primate center. *Voprosy virusologii.* 2019; 64(5): 246–9. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-5-246-249> (in Russian)
 16. Korzaya L.I., Keburiya V.V., Goncharenko A.M., Dogadov D.I., Lapin B.A. Markers of laboratory primates' viral infections. In: *Materials of the 2nd International Scientific Conference «Fundamental and Applied Aspects of Medical Primatology» [Materialy vtoroy mezhduнародной nauchnoy konferentsii «Fundamental'nye i prikladnye aspekty meditsinskoй primatologii»]*. Sochi; 2011: 79–88. (in Russian)
 17. Drewe J.A., O'Riain M.J., Beamish E., Currie H., Parsons S. Survey of infections transmissible between baboons and humans, Cape Town, South Africa. *Emerg. Infect. Dis.* 2012; 18(2): 298–301. <https://doi.org/10.3201/eid1802.111309>
 18. Gust I.D., Lehmann N.I., Crowe S., McCrorie M., Locarnini S.A., Lucas C.R. The origin of the HM175 strain of hepatitis A virus. *J. Infect. Dis.* 1985; 151(2): 365–7. <https://doi.org/10.1093/infdis/151.2.365>
 19. Balayan M.S., Kusov Yu.Yu., Andjaparidze A.G., Tsarev S.A., Sverdlov E.D., Chizhikov V.E., et al. Variations in genome fragments coding for RNA polymerase in human and simian hepatitis A viruses. *FEBS Lett.* 1989; 247(2): 425–8. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(89\)81384-5](https://doi.org/10.1016/0014-5793(89)81384-5)
 20. Nainan O.V., Margolis H.S., Robertson B.H., Balayan M., Brinton M.A. Sequence analysis of a new hepatitis A virus naturally infecting cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*). *J. Gen. Virol.* 1991; 72(7): 1685–9. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-72-7-1685>
 21. Van Cuyck-Gandr e H., Cockman-Thomas R., Caudill J.D., Asher L.S., Armstrong K.L., Hauroeder B., et al. Experimental African HEV infection in cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*). *J. Med. Virol.* 1998; 55(3): 197–202. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9071\(199807\)55:3<197::AID-JMV3>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9071(199807)55:3<197::AID-JMV3>3.0.CO;2-X)
 22. Lu L., Ching K.Z., de Paula V.S., Nakano T., Siegl G., Weitz M., et al. Characterization of the complete genomic sequence of genotype II hepatitis A virus (CF53/Berne isolate). *J. Gen. Virol.* 2004; 85(10): 2943–52. <https://doi.org/10.1099/vir.0.80304-0>
 23. Cristina J., Costa-Mattioli M. Genetic variability and molecular evolution of hepatitis A virus. *Virus Res.* 2007; 127(2): 127–57. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.01.005>
 24. Costa-Mattioli M., Di Napoli A., Ferre V., Billaudel S., Perez-Bercoff R., Cristina J. Genetic variability of hepatitis A virus. *J. Gen. Virol.* 2003; 84(Pt. 12): 3191–201. <https://doi.org/10.1099/vir.0.19532-0>
 25. Khanna B., Spelbring J.E., Innis B.L., Robertson B.H. Characterization of a genetic variant of human hepatitis A virus. *J. Med. Virol.* 1992; 36(2): 118–24. <https://doi.org/10.1002/jmv.1890360208>
 26. Lemon S.M., LeDuc J.W., Binn L.N., Escajadillo A., Ishak K.G. Transmission of hepatitis A virus among recently captured Panamanian owl monkeys. *J. Med. Virol.* 1982; 10(1): 25–36. <https://doi.org/10.1002/jmv.1890100105>
 27. Andzhaparidze A.G., Karetnyy Yu.V., Korzaya L.I., Balayan M.S., Titova I.P., Zamyatina N.A. Hepatitis A epizootic among African green monkeys kept in an animal house. *Voprosy virusologii.* 1989; 34(3): 292–6. (in Russian)
 28. Arankalle V.A., Ramakrishnan J. Simian hepatitis A virus derived from a captive rhesus monkey in India is similar to the strain isolated from wild African green monkeys in Kenya. *J. Viral. Hepat.* 2009; 16(3): 214–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2008.01060.x>
 29. Bennett A.J., Sibley S.D., Lauck M., Weny G., Hyeroba D., Tumukunde A., et al. Naturally circulating Hepatitis A virus in olive baboons, Uganda. *Emerg. Infect. Dis.* 2016; 22(7): 1308–10. <https://doi.org/10.3201/eid2207.151837>
 30. Dogadov D.I., Korzaya L.I., Karlsen A.A., Kyuregyan K.K. Molecular genetic identification of isolates of the hepatitis A virus (HAV) from monkeys at Adler primate center. *J. Med. Primatol.* 2018; 47(2): 87–92. <https://doi.org/10.1111/jmp.12333>
 31. Andzhaparidze A.G., Poleshchuk V.F., Zamyatina N.A., Savinov A.P., Gavrilovskaya I.N., Balayan M.S. Spontaneous hepatitis in *Macaca fascicularis* treated with immunosuppressing drugs. *Voprosy virusologii.* 1985; (4-S): 468–73. (in Russian)

REFERENCES

1. Drexler J.F., Corman V.M., Lukashev A.N., van den Brand J.M.A., Gmyl A.P., Br unink S., et al. The Hepatovirus Ecology Consortium. Evolutionary origins of hepatitis A virus in small mammals. *PNAS.* 2015; 112(49): 15190–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.1516992112>
2. Sridhar S., Teng J.L.L., Chiu T.H., Lau S.K.P., Woo P.C.Y. Hepatitis E virus genotypes and evolution: emergence of camel hepatitis E variants. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(4): 1–19. <https://doi.org/10.3390/ijms18040869>
3. Batts W., Yun S., Hedrick R., Winton J. A novel member of the family Hepeviridae from cutthroat trout (*Oncorhynchus clarkii*). *Virus Res.* 2011; 158(1-2): 116–23. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2011.03.019>
4. ICTV. International Committee on Taxonomy of Viruses. Genus: Hepatovirus; 2021. Available at: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/positive-sense-rna-viruses/w/picornaviridae/709/genus-hepatovirus
5. Hillis W.D. An outbreak of infectious hepatitis among chimpanzee handlers at a United States Air Force base. *Am. J. Hyg.* 1961; 73: 316–28. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a120191>
6. Mosely J.W., Reinhardt H.P., Hassler F.R. Chimpanzee-associated hepatitis: an outbreak in Oklahoma. *JAMA.* 1967; 199(10): 105–7.
7. Robertson B.H., Jansen R.W., Khanna B., Totsuka A., Nainan O.V., Siegl G., et al. Genetic relatedness of hepatitis A virus strains recovered from different geographical regions. *J. Gen. Virol.* 1992; 73(6): 1365–77. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-73-6-1365>
8. Robertson B.H. Viral hepatitis and primates: historical and molecular analysis of human and nonhuman primate hepatitis A, B, and the GB-related viruses. *J. Viral. Hepat.* 2001; 8(4): 233–42. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2893.2001.00295.x>
9. Ruddy S.J., Mosley J.W., Held J.R. Chimpanzee-associated viral hepatitis in 1963. *Am. J. Epidemiol.* 1967; 86(3): 634–40. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a120772>
10. Burke D.S., Graham R.R., Heisey G.B., Coursaget R., Levesque B., Gretillat E., et al. Hepatitis A virus in primates outside captivity. *Lancet.* 1981; 2(8252): 928. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)91411-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(81)91411-2)
11. Smith M.S., Swanepoel P.J., Bootsma M. Hepatitis A in nonhuman primates in nature. *Lancet.* 1980; 2(8206): 1241–2. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(80\)92495-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(80)92495-2)
12. Kalter S.S., Heberling R.L., Cooke A.W., Barry J.D., Tian P.Y., Northam W.J. Viral infections of nonhuman primates. *Lab. Anim. Sci.* 1997; 47(5): 461–8.
13. Purcell R.H., Emerson S.U. Animal models of hepatitis A and E. *ILAR J.* 2001; 42(2): 161–77. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031815>

32. Tsarev S.A., Emerson S.U., Balayan M.S., Ticehurst J., Purcell R.H. Simian hepatitis A virus (HAV) strain AGM-27: comparison of genome structure and growth in cell culture with other HAV strains. *J. Gen. Virol.* 1991; 72(7): 1677–83. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-72-7-1677>
33. Raychaudhuri G., Govindarajan S., Shapiro M., Purcell R.H., Emerson S.U. Utilization of chimeras between human (HM-175) and simian (AGM-27) strains of hepatitis A virus to study the molecular basis of virulence. *J. Virol.* 1998; 7(4): 7467–75. <https://doi.org/10.1128/JVI.72.9.7467-7475.1998>
34. Lapin B.A., Dzhikidze E.K., Krylova R.I., Stasilevich Z.K., Yakovleva L.A. *Problems of Infectious Pathology in Monkeys [Problemy infektsionnoy patologii obez'yan]*. Moscow: RAS Publishing; 2004: 29–31. (in Russian)
35. Poleshchuk V.F., Balayan M.S., Andzhaparidze A.G., Sobol' A.V., Dokin V.P., Gulyaeva T.V., et al. The modelling of hepatitis A and of enterally transmitted non-A, non-B hepatitis (hepatitis E) in *Saguinus mystax* tamarins. *Voprosy virusologii.* 1990; 35(5): 379–82. (in Russian)
36. Poleshchuk V.F., Mikhaylov M.I., Zamyatina N.A. Primate models of human viral hepatitis. *Voprosy virusologii.* 2006; 51(4): 6–13. (in Russian)
37. ICTV. International Committee on Taxonomy of Viruses. Genus: Hepeviridae; 2021. Available at: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/positive-sense-rna-viruses/w/hepeviridae
38. Balayan M.S., Andzhaparidze A.G., Savinskaya S.S., Ketiladze E.S., Braginsky D.M., Savinov A.P., et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology.* 1983; 20(1): 23–31. <https://doi.org/10.1159/000149370>
39. Hirano M., Ding X., Li T.C., Takeda N., Kawabata H., Koizumi N., et al. Evidence for widespread infection of hepatitis E virus among wild rats in Japan. *Hepatol. Res.* 2003; 27(1): 1–5. [https://doi.org/10.1016/S1386-6346\(03\)00192-X](https://doi.org/10.1016/S1386-6346(03)00192-X)
40. Nakamura S., Tsuchiya H., Okahara N., Nakagawa T., Ohara N., Yamamoto H., et al. Epidemiology of hepatitis E virus in indoor-captive cynomolgus monkey colony. *J. Vet. Med. Sci.* 2012; 74(3): 279–83. <https://doi.org/10.1292/jvms.11-0394>
41. Yamamoto H., Li T.C., Koshimoto C., Ito K., Kita M., Miyashita N., et al. Serological evidence for hepatitis E virus infection in laboratory monkeys and pigs in animal facilities in Japan. *Exp. Anim.* 2008; 57(4): 367–76. <https://doi.org/10.1538/expanim.57.367>
42. Korzaya L.I., Keburiya V.V., Dogadov D.I., Lapin B.A., Kyuregyan K.K., Mikhaylov M.I. Markers of hepatitis E among the population of the Greater Sochi and in monkeys of the Adler primate center. *Voprosy virusologii.* 2016; 61(4): 176–80. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-4-176-180> (in Russian)
43. Korzaya L.I., Dogadov D.I., Goncharenko A.M., Karlsen A.A., Kyuregyan K.K., Mikhaylov M.I. Prevalence of laboratory markers of human respiratory viruses in monkeys of Adler primate center. *Voprosy virusologii.* 2021; 66(6): 425–33. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-77> (in Russian)
44. Yamamoto H., Suzuki J., Matsuda A., Ishida T., Ami Y., Suzuki Y., et al. Hepatitis E virus outbreak in monkey facility, Japan. *Emerg. Infect. Dis.* 2012; 18(12): 2032–4. <https://doi.org/10.3201/eid1812.120884>
45. Huang F., Yu W., Hua X., Jing S., Zeng W., He Z. Seroepidemiology and molecular characterization of hepatitis E virus in Macaca Mulatta from a village in Yunnan, China, where infection with this virus is endemic. *Hepat. Mon.* 2011; 11(9): 745–9. <https://doi.org/10.5812/kowsar.1735143X.730>
46. Yang F., Duan S., Guo Y., Li Y., Yoshizaki S., Takeda N., et al. Current status of hepatitis E virus infection at a rhesus monkey farm in China. *Vet. Microbiol.* 2019; 230: 244–8. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2019.01.021>
47. Dogadov D.I., Korzaya L.I., Kyuregyan K.K., Karlsen A.A., Kichatova V.S., Potemkin I.A., et al. Natural infection of captive cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) with hepatitis E virus genotype 4. *Arch. Virol.* 2019; 164(10): 2515–8. <https://doi.org/10.1007/s00705-019-04337-3>
48. Kyuregyan K.K., Poleshchuk V.F., Gordeychuk I.V., Gulyaeva T.V., Isaeva O.V., Morozov I.A., et al. Simulation of viral hepatitis E in marmosets. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2015; 160(9): 355–9. <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3173-0> (in Russian)
49. Gordeychuk I., Kyuregyan K., Kondrashova A., Bayurova E., Gulyaev S., Gulyaeva T., et al. Immunization with recombinant ORF2 p551 protein protects common marmosets (*Callithrix jacchus*) against homologous and heterologous hepatitis E virus challenge. *Vaccine.* 2022; 40(1): 89–99. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.11.042>
50. Longer C.F., Denny S.L., Caudill J.D., Miele T.A., Asher L.V., Myint K.S., et al. Experimental hepatitis E: pathogenesis in cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*). *J. Infect. Dis.* 1993; 168(3): 602–9. <https://doi.org/10.1093/infdis/168.3.602>
51. Van Cuyck-Gandré H., Cockman-Thomas R., Caudill J.D., Asher L.S., Armstrong K.L., Hauroeder B., et al. Experimental African HEV infection in cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*). *J. Med. Virol.* 1998; 55(3): 197–202. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9071\(199807\)55:3<197::AID-JMV3>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9071(199807)55:3<197::AID-JMV3>3.0.CO;2-X)
52. Tsarev S.A., Tsareva T.S., Emerson S.U., Rippey M.K., Zack P., Shapiro M., et al. Experimental hepatitis E in pregnant rhesus monkeys: failure to transmit hepatitis E virus (HEV) to offspring and evidence of naturally acquired antibodies to HEV. *J. Infect. Dis.* 1995; 172(1): 31–7. <https://doi.org/10.1093/infdis/172.1.31>
53. de Carvalho L.G., Marchevsky R.S., dos Santos D.R., de Oliveira J.M., de Paula V.S., Lopes L.M., et al. Infection by Brazilian and Dutch swine hepatitis E virus strains induces haematological changes in *Macaca fascicularis*. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13(495): 495. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-495>
54. Purcell R.H., Engle R.E., Rood M.P., Kabrane-Lazizi Y., Nguyen H.T., Govindarajan S., et al. Hepatitis E virus in rats, Los Angeles, California, USA. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17(12): 2216–22. <https://doi.org/10.3201/eid1712.110482>
55. Yang F., Li Y., Li Y., Jin W., Duan S., Xu H., et al. Experimental Cross-Species Transmission of Rat Hepatitis E Virus to Rhesus and Cynomolgus Monkeys. *Viruses.* 2022; 14(2): 293. <https://doi.org/10.3390/v14020293>
56. Huang F.F., Sun Z.F., Emerson S.U., Purcell R.H. Determination and analysis of the complete genomic sequence of avian hepatitis E virus (avian HEV) and attempts to infect rhesus monkeys with avian HEV. *J. Gen. Virol.* 2004; 85(6): 1609–18. <https://doi.org/10.1099/vir.0.79841-0>
57. Mikhaylov M.I., Kyuregyan K.K., Gruzdeva K.N. Avian hepatitis E virus. *Mir virusnykh gepatitov.* 2005; (10): 8–11. (in Russian)