

ЦИРКУЛЯЦИЯ ВИРУСА ГЕПАТИТА Е КРОЛИКОВ НА ТЕРРИТОРИЯХ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ЭНДЕМИЧНОСТИ ПО ГЕПАТИТУ Е

Мохаммед А.М.Е.^{1,4}, Потемкин И.А.¹, Карлсен А.А.¹, Исаева О.В.¹, Кюрегян К.К.¹, Козлов В.Г.², Жаворонок С.В.³, Михайлов М.И.^{1,4}

¹ БГФНУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова», Москва, Россия, e-mail: institute@poliomyelit.ru;

² ФГУП «Предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», Москва, Россия, e-mail: sue_polio@chumakovs.ru;

³ Белорусский государственный университет, Минск, Белоруссия, e-mail: infections@bsmu.by;

⁴ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия, e-mail: aspirant@office.rudn.ru

Данные о распространенности и генетическом разнообразии вируса гепатита Е (ВГЕ) у кроликов в эндемичных и не эндемичных регионах ограничены, равно как и сведения о значении ВГЕ кроликов для патологии человека. Целью данного исследования было оценить распространенность ВГЕ-инфекции среди содержащихся на фермах кроликов из неэндемичных (Россия и Беларусь) и эндемичных (Египет) по гепатиту Е регионов, а также проанализировать генетическое сходство штаммов ВГЕ кроликов со штаммами ВГЕ, выделенными в тех же регионах у людей и у свиней. Анти-ВГЕ определяли методом ИФА в образцах сыворотки от 55 кроликов из России и 40 кроликов из Беларуси. РНК ВГЕ выявляли в ОТ-ПЦР с вырожденными праймерами в образцах фекалий от 173 кроликов из Египта (4 фермы из разных регионов страны), 206 кроликов из России (5 хозяйств из разных регионов) и 103 кроликов из Беларуси (2 фермы). Все животные были в возрасте 2-12 месяцев. Распространенность анти-ВГЕ у кроликов в возрасте ≥ 6 месяцев составила 81,5-82,2% в России и 12,5% в Беларуси соответственно. РНК ВГЕ не была обнаружена ни у одного из 173 кроликов из Египта. Частота выявления РНК ВГЕ у кроликов в России варьировала от 0 до 13,8%, в Беларуси - от 11,0 до 30,0%. Частота выявления РНК ВГЕ достигла своего пика, в зависимости от фермы, среди животных в возрасте 2-4 месяцев или 6-10 месяцев. Филогенетический анализ не выявил родства штаммов ВГЕ кролика ни с изолятами вируса генотипа 3 от пациентов с автохтонным гепатитом Е в России, ни с ВГЕ свиней. Таким образом, ВГЕ распространен среди кроликов в России и Беларуси, при этом все выделенные изоляты принадлежат к геноварианту, близкому к 3 генотипу ВГЕ и объединяющему все известные последовательности ВГЕ кроликов. ВГЕ-инфекция у кроликов в Египте не выявлена. Роль ВГЕ кроликов в патогенезе человека на неэндемичных по гепатиту Е территориях представляется ограниченной.

Ключевые слова: вирус гепатита Е, кролики, зооноз.

THE CIRCULATION OF THE HEPATITIS E VIRUS IN RABBITS IN AREAS WITH VARYING DEGREES OF ENDEMICITY FOR HEPATITIS E

Mohammed A.M.E.^{1,4}, Potemkin I.A.¹, Carlsen A.A.¹, Isayeva O.V.¹, Kyuregyan K.K.¹, Kozlov V.G.², Zhavoronok S.V.³, Mikhailov M.I.^{1,4}

¹ Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis named after MP Chumakov, Moscow, Russia, E-mail: institute@poliomyelit.ru;

² Federal State Unitary Enterprise on Manufacture of Bacterial and Viral Preparations of Chumakov Institute of Poliomyelitis & Viral Encephalitides, Moscow, Russia, E-mail: sue_polio@chumakovs.ru;

³ Belorussky State University, Minsk, Belarus, e-mail: infections@bsmu.by;

⁴ Russian Peoples' Friendship University, Moscow, Russia, E-mail: aspirant@office.rudn.ru

Data on the prevalence and genetic diversity of rabbit HEV in endemic and non-endemic regions are limited, as well as information about the significance of rabbit HEV for human pathology. The aim of this study was to evaluate the prevalence of HEV-infection in farmed rabbits from non-endemic (Russia and Belarus) and endemic (Egypt) regions, and to analyze the genetic relatedness of rabbit strains to human and swine HEV strains isolated in these regions. Serum anti-HEV was tested in ELISA in serum samples from 55 rabbits from Russia and 40 rabbits from Belarus. HEV RNA was tested using RT-PCR with degenerative primers to ORF2 in feces samples from 173 farmed rabbits from Egypt (4 farms from different regions), from 206 rabbits from Russia (5 farms from different regions) and 103 rabbits from Belarus (2 farms). All animals were 2-12 months of age. Anti-HEV prevalence in rabbits at age ≥ 6 months was 81.5%-82.2% in Russia and 12.5% in Belarus, respectively. HEV RNA was detected in none of 173 rabbits from 4 farms in Egypt. In Russia prevalence of HEV RNA in rabbits varied in different farms from 0% to 13.8%, in Belarus - from 11.0% to 30.0%. HEV prevalence

peaked in different age groups at different farms, with majority of infections at age 2-4 months or 6-10 months. Phylogenetic analysis did not reveal any relatedness of rabbit HEV strains neither to HEV genotype 3 sequences from patients with autochthonous hepatitis E in Russia nor to swine HEV isolates from this region. Thus, HEV is prevalent in rabbits in Russia and Belarus with all rabbit strains belonging to species-specific group which is close to genotype 3. Rabbit HEV infection in Egypt was not documented. The role of rabbit HEV in human disease in non-endemic regions appears to be limited.

Keywords: hepatitis E virus, rabbits, zoonosis.

Вирус гепатита E (ВГЕ) является этиологическим агентом острого гепатита. В развитых странах, находящихся в умеренном климатическом поясе, последние годы наблюдается спорадическая заболеваемость гепатитом E (ГЕ), связанная не только с посещением гиперэндемичных территорий, но и с автохтонными случаями инфекции, вызванной 3 и 4 генотипами ВГЕ [1]. В настоящее время установлено, что ГЕ, ассоциированный с 3 и 4 генотипами вируса, является зоонозной инфекцией, что подтверждается существованием случаев заражения людей при употреблении в пищу недостаточно обработанного термически мяса инфицированных животных, преимущественно свиней. Исчерпывающим доказательством того, что именно мясо животных служит источником вируса, является идентичность нуклеотидных последовательностей ВГЕ, выделенных от заболевших и из мясных продуктов [4].

Открытия последних лет показали разнообразие циркулирующих вариантов вируса ГЕ. Были определены последовательности изолятов ВГЕ, выделенных от различных видов животных, таких как олени, мангусты, кролики и крысы [10]. На основании результатов анализа геномных последовательностей вирусов, выделенных от животных, сделано предположение о существовании новых видов. Помимо собственно ВГЕ, представленного четырьмя (или пятью) генотипами, описана еще целая группа сходных вирусов животных, которая, по-видимому, будет только увеличиваться по мере проведения исследований [10]. Однако с точки зрения патологии человека интерес представляют только четыре генотипа ВГЕ – генотипы 1 и 2, способные инфицировать только человека, и генотипы 3 и 4, способные инфицировать как человека, так и животных (преимущественно свиней и оленей).

В настоящее время отсутствует четкое понимание механизма реализации пищевого пути передачи ВГЕ от инфицированного животного к человеку. Наибольшее число случаев заражения связано с употреблением в пищу печени животных. Очевидно, наибольший интерес представляет изучение свойств вируса и механизмов его передачи среди животных, с которыми возможен непосредственный контакт человека (например, разведение в условиях ферм, употребление в пищу).

В 2009 году С. Zhao с соавторами описали выделенный в Китае от домашнего кролика вариант ВГЕ и предположили его принадлежность к новому генотипу вируса [7]. При изучении распространенности ВГЕ среди кроликов, содержащихся на фермах различных

регионов мира (США, Китай, Франция), а также в популяциях диких кроликов, было показано, что эти животные могут являться резервуаром вируса и вызывать инфекцию у человека [7]. Анализ нуклеотидной последовательности полного генома вируса показал сходство с генотипами 1–4 ВГЕ на 72,2–78,2%, при этом наиболее близким он оказался к третьему генотипу ВГЕ [7]. Таким образом, возможность передачи ВГЕ кроликов человеку поднимает важную проблему общественного здравоохранения по безопасности пищевых продуктов и зоонозных рисков. Данные по распространенности и генетическому разнообразию ВГЕ кроликов в Российской Федерации и на сопредельных территориях отсутствуют, равно как и сведения о выявлении ВГЕ кроликов у людей, заболевших ГЕ.

Цель исследования: определить распространенность и генетическое разнообразие вируса гепатита Е кроликов на территориях с разной степенью эндемичности по гепатиту Е.

Материалы и методы

Основным материалом исследования являлись образцы сыворотки крови и фекалий кроликов. Анти-ВГЕ класса IgG определяли методом ИФА в образцах сыворотки крови, полученных от выращенных на фермах кроликов в возрасте до 6 месяцев. Всего было обследовано 95 образцов сыворотки крови: из Москвы - 27 образцов, Московской области - 28 и Белоруссии - 40. Анти-ВГЕ класса IgG определяли в образцах сыворотки крови кроликов с помощью коммерческого диагностикума ДС-ИФА-АНТИ-HEV-G (производство НПО «Диагностические системы», Россия). Поскольку данный набор предназначен для выявления анти-ВГЕ IgG человека с видоспецифичным конъюгатом, в постановке вместо конъюгата из набора использовали антикроличий конъюгат (антитела козы, аффинно-очищенные, специфичные к иммуноглобулинам IgG, IgA, IgM кролика, меченные пероксидазой хрена; производство «ИМТЕК», Россия) в разведении 1:10000 в фосфатно-солевом буфере.

РНК ВГЕ определяли в образцах фекалий кроликов возрасте от 2 до 12 месяцев. Всего было собрано и протестировано на наличие РНК ВГЕ 482 образца фекалий кроликов. Сбор материала выполнялся в период с мая 2012 г. по декабрь 2014 г. Все образцы собирались индивидуально от кроликов на фермах на территории РФ, Египта и Республики Беларусь. На территории РФ были обследованы 6 ферм, расположенных в 4 регионах – г. Москва, Московская область (г. Электрогорск), Белгородская область (районы Старый Оскол и Корочанский), Свердловская область; на территории Египта были обследованы 4 фермы (города Луксор, Файюм, Каир, Банха), в Беларуси были обследованы 2 фермы.

Для выделения нуклеиновых кислот из образцов фекалий готовили 10%-ный осветленный фекальный экстракт. Нуклеиновые кислоты выделяли из осветленных фекальных экстрактов с помощью набора для выделения нуклеиновых кислот (производство

НПО «Литех») по протоколу производителя. Выявление РНК ВГЕ проводили во вложенной ОТ-ПЦР с вырожденными праймерами к участку открытой рамки считывания 2 (ОРС 2) ВГЕ. Первая пара праймеров - 5'- aay tat gcm sag tac cgg gttg -3' (прямой) и 5'- ccc tta tcc tgc tga gca ttctc -3' (обратный), вторая пара - 5'- gty atg yty tgc ata cat ggct -3' (прямой) и 5'- agc cga cga aat yaa ttc tgt c -3' (обратный). Первый раунд ПЦР проводили совмещенно с обратной транскрипцией (ОТ), условия реакции были следующими: 42 °С – 1 час, затем 5 мин. – 94 °С (денатурация и инактивация фермента обратной транскриптазы), затем 35 циклов: 94 °С – 30 сек, 45 °С – 30 сек., 72 °С – 45 сек., финальная элонгация – 72 °С – 7 мин. Условия для второго раунда ПЦР – 35 циклов: 94 °С – 30 сек, 45 °С – 30 сек., 72 °С – 45 сек., финальная элонгация – 72 °С – 7 мин. Полученные продукты ПЦР определяли в 1,5%-ном агарозном геле в ТВЕ. Величина продукта амплификации для ВГЕ составляла 350 п.о.

Для выделенных от кроликов изолятов ВГЕ определяли нуклеотидную последовательность амплифицированного участка ОРС2 вирусного генома величиной 300 нуклеотидов. Для определения нуклеотидной последовательности анализируемых фрагментов вирусных геномов проводили секвенирование ампликонов. Секвенирование осуществляли с использованием набора GenomeLabTMMethods Development Kit Dye Terminator Cycle Sequencing (Beckman Coulter, США), согласно протоколу производителя. Полученные нуклеотидные последовательности фрагментов вирусных геномов выравнивали друг с другом и с соответствующими им участками полных и частичных геномных последовательностей анализируемых вирусов, доступными в GenBank на момент проведения исследования, с помощью программы MEGA версии 5.05.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты выявления анти-ВГЕ IgG в образцах сыворотки крови кроликов в возрасте до 6 месяцев приведены в таблице 1. Большинство образцов сыворотки крови, полученных от кроликов в Москве и Московской области, были позитивными по анти-ВГЕ класса IgG (22/27 и 23/28 соответственно). Достоверно реже анти-ВГЕ выявляли у кроликов из Республики Беларусь (5/40, $p < 0,05$). Анти-ВГЕ IgG являются анамнестическими, то есть указывают на имевшую место ранее встречу с ВГЕ, поэтому полученные результаты указывают на более интенсивную циркуляцию ВГЕ среди кроликов на фермах в Московской области и г. Москве по сравнению с Республикой Беларусь. Таким образом, к возрасту 6 месяцев большинство кроликов на двух из трех обследованных ферм уже встречались с ВГЕ.

Таблица 1

Частота обнаружения анти-ВГЕ класса IgG среди кроликов

Регион	№ образцов	Частота выявления анти-ВГЕ (%)
г. Москва	27	81,5
Московская обл. (г. Электрогорск)	28	82,2
Республика Беларусь	40	12,5

По данным литературы, частота выявления анти-ВГЕ может значительно варьировать от фермы к ферме. Так, в США частота выявления анти-ВГЕ у кроликов от одного поставщика составляла 40%, у другого - 50% (5/10). Причем первый поставщик являлся производителем SPF кроликов [2]. На двух других фермах в штате Вирджиния (США) распространенность анти-ВГЕ у кроликов составила 36%, в Китае (провинция Ганьсу) – 55%-57% [3, 12]. С одной стороны, различия между данными, полученными в разных исследованиях, могут быть связаны с различиями в чувствительности и специфичности применяемых ИФА-тестов. Однако в нашем исследовании все постановки на анти-ВГЕ выполнялись с одной тест-системой, высокая специфичность и чувствительность которой при тестировании человеческих образцов была доказана в испытаниях [5]. Поэтому различия в частоте выявления анти-ВГЕ у кроликов в разных регионах не связаны с методологией. По-видимому, различия по частоте выявления анти-ВГЕ связаны с различиями в возрасте животных, при котором чаще происходит инфицирование. А это, в свою очередь, зависит от условий содержания животных. Вероятно, на ферме в Республике Беларусь, откуда были получены сыворотки для нашего исследования, инфицирование кроликов происходит в более поздние сроки.

При исследовании 482 образцов фекальных экстрактов кроликов РНК ВГЕ была выявлена в 26 образцах. У животных, содержащихся в виварии на территории ФГУП «Производство института полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» (Москва) и имевших возраст менее 6 месяцев, РНК ВГЕ была выявлена в 13,8% (4 из 29) образцов (табл. 2). На двух фермах в Московской области (г. Электрогорск), где животные были представлены в возрастах от 2 до 10 месяцев, частота выявления РНК ВГЕ составила 10,0% (4 из 40 образцов) и 2,2% (1 из 45 образцов), соответственно. Различия между показателями были статистически значимыми ($p < 0,05$). На двух фермах в Республике Беларусь, где были обследованы животные в возрасте менее 6 месяцев, частота выявления РНК ВГЕ составила 11,0% (8/73) и 30,0% (9/30) (табл. 2). Различия между показателями также были статистически значимыми ($p < 0,05$).

Таблица 2

Частота выявления РНК ВГЕ в образцах фекалий кроликов

Страна	Регион/ферма	Возраст животных	№ образцов	Частота выявления РНК ВГЕ (%)
Российская Федерация	г. Москва	4-6 мес.	29	13,8%
	Московская область, г. Электрогорск, ферма 1	2-10 мес.	40	10,0%
	Московская область, г. Электрогорск, ферма 2	0-10 мес.	45	2,2%
	Белгородская область (Старый Оскол)	2-12 мес.	20	0%
	Белгородская область (Корочанской район)	8 мес.	20	0%
	Свердловская область	0-12 мес.	52	0%
Республика Беларусь	Ферма 1	4-6 мес.	73	11,0 %
	Ферма 2	2-6 мес.	30	30,0%
Египет	Луксор	4-12 мес.	48	0%
	Файюм	2-12 мес.	45	0%
	Каир	3-8 мес.	28	0%
	Банха	0-6 мес.	52	0%

РНК ВГЕ в образцах фекалий кроликов из остальных регионов (Белгородская и Свердловская области РФ, Египет) выявлена не была. Поскольку в этих регионах были обследованы животные разных возрастов (от 2 до 12 месяцев), отрицательный результат поиска РНК ВГЕ отражает, скорее, истинное отсутствие циркуляции вируса на этих фермах, а не ошибки в сборе образцов.

Большинство обследованных животных имело возраст 4-6 месяцев, и среди них частота ВГЕ-инфекции варьировала от 0 до 25%. Между обследованными фермами существовали различия не только по частоте выявления ВГЕ-инфекции, но и по возрасту животных, в котором чаще выявляется ВГЕ. Так, на ферме 1 в Московской области РНК ВГЕ не была выявлена у животных моложе 6 месяцев, хотя встречалась у старших животных (6-10 месяцев). В то же время на второй ферме в этом регионе и на ферме 1 в Республике Беларусь ВГЕ-инфекция выявлялась преимущественно у животных в возрасте до 4 месяцев. Выявленные различия, по-видимому, отражают разные подходы к содержанию животных. Таким образом, большинство случаев ВГЕ-инфекции у кроликов происходит в возрасте до 6 месяцев. На это же указывает и высокая частота выявления анти-ВГЕ IgG у животных этого возраста.

Для филогенетического анализа выявленных фрагментов генома ВГЕ в базе данных GenBank нами были отобраны референсные последовательности изолятов вируса ГЕ кроликов, полученных в Китае и Франции, а также большое число последовательностей ВГЕ от человека и свиней различных генотипов и субтипов, циркулирующих в разных регионах

мира. В анализ филогенетических взаимоотношений также включены выделенные ранее на территории РФ изоляты ВГЕ от людей, заболевших ГЕ (вспышка и спорадические случаи), и изоляты ВГЕ от свиней.

Результаты филогенетического анализа показали, что выделенные нами изоляты вируса ВГЕ кроликов образовывали единый кластер со всеми известными на сегодняшний момент последовательностями ВГЕ кроликов, формируя филогруппу ВГЕ кроликов, близкую генотипу 3 ВГЕ (рис. 1). Последовательности ВГЕ кроликов из Республики Беларусь (обозначены на рис. 1 как Rabbit Belor) формируют на филогенетическом дереве единую, довольно однородную группу, со степенью сходства внутри нее 98-100%. Изоляты из Московского региона формируют две независимые группы – в одну вошли два изолята из г. Москвы (78 Rabbit Mosc 2013 и 79 Rabbit Mosc 2013 на рис. 1), во вторую – все остальные изоляты из Москвы и Московской области. Степень сходства между последовательностями двух групп изолятов из Московского региона – 84%, степень сходства внутри групп – 99-100%. Все три группы выявленных в нашей работе последовательностей ВГЕ кроликов группируются с китайскими изолятами ВГЕ, с ними же в группу входит и единственный опубликованный изолят ВГЕ кроликов из США. Французские изоляты ВГЕ кроликов образуют на дереве отдельную группу, различия между ними и выявленными в нашей работе последовательностями составляют 19%.

Степень сходства между московскими и белорусскими изолятами составляет 86-87%, при этом более многочисленная группа московских изолятов имеет больше сходства с китайскими последовательностями, чем с белорусскими (89% и 86-87% соответственно). Два отдельно стоящих московских изолята, наоборот, ближе к белорусским изолятам.

Необходимо отметить, что все последовательности ВГЕ кроликов - и выявленные в нашей работе, и опубликованные ранее - формируют отдельную группу и отличаются от последовательностей генотипа 3 ВГЕ, выделенных от людей и свиней на территории РФ и других стран, на 18-21%. В отличие от ВГЕ кроликов, последовательности ВГЕ, выделенные от свиней на территории Белгородской области (на рис. 1 обозначены Bel swine), сходны с последовательностями ВГЕ, выделенными от заболевших людей в этом же регионе, и образуют с ними единые филогруппы. Степень сходства между последовательностями ВГЕ, выделенными на территории Белгородской области от людей и от свиней, составляет 94-97%.

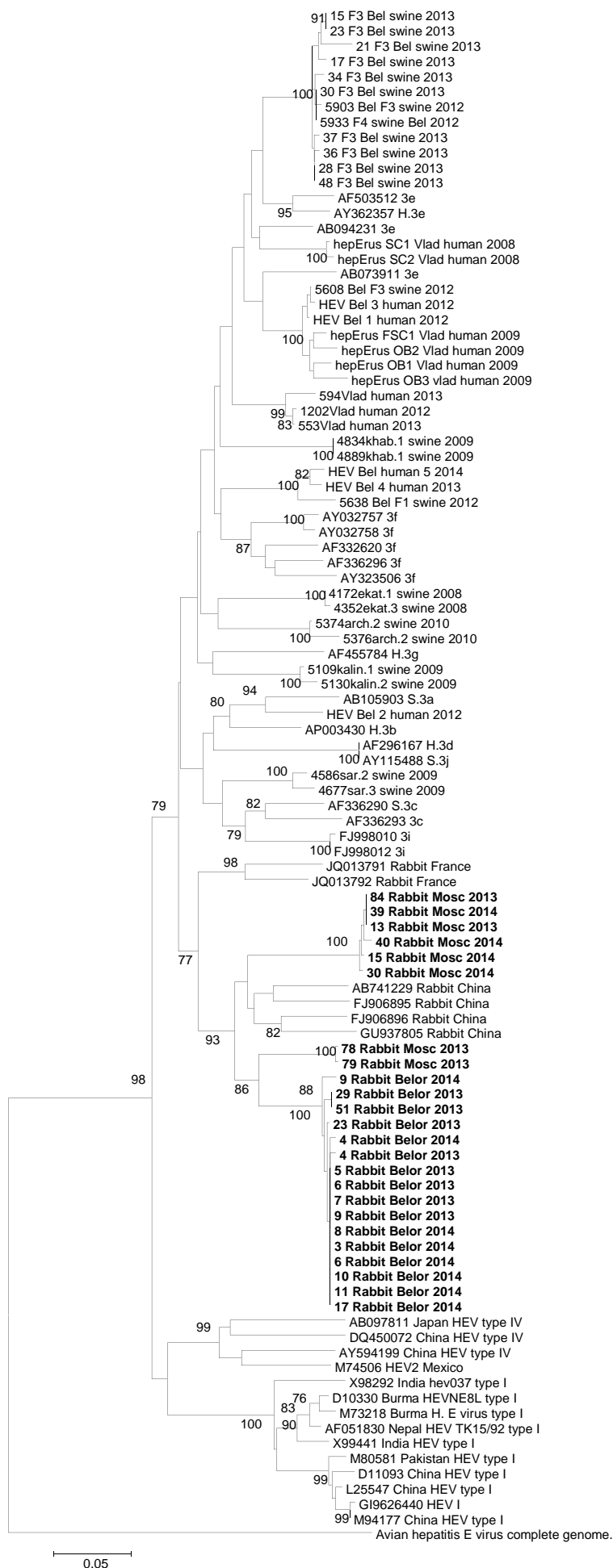


Рис. 1. Филогенетические взаимоотношения изолятов ВГЕ, выделенных от кроликов, а также людей и свиней, по участку ОРС 2 ВГЕ (300 нт., 5996–6295 нумерация по прототипному изоляту *Burme* — M73128). Жирным шрифтом обозначены изоляты ВГЕ, выделенные в данной работе. Изоляты, выделенные от кроликов, обозначены *Rabbit*, от свиней – *Swine*, от людей – *Human*. Для обозначения региона выделения вируса использованы следующие обозначения: Республика Беларусь – *Belor*, Белгородская область — *Bel*, Московская обл. – *Mosc*, Архангельская область — *arch*, Владимирская область — *vlad*, Калининградская область — *kalin*, Саратовская область — *sar*, Свердловская область — *ekat*, Хабаровский край — *khab*. Для каждого изолята указан год выделения. Прототипные изоляты ВГЕ из GenBank приведены с указанием их номеров в базе данных. Числа в узлах дерева — процент *bootstrap*-псевдореplikатов, поддерживаемых данную группу (приведены только достоверные значения >70%). Длина ветвей отражает степень отличия нуклеотидной последовательности вирусов в соответствии с приведенной шкалой.

Таким образом, до настоящего времени на территории РФ не выявлены случаи ГЕ, ассоциированные с ВГЕ кроликов. В мире в настоящее время известен только один изолят, выделенный во Франции от заболевшего человека и относящийся, по результатам анализа геномной последовательности, к ВГЕ кроликов [6]. Поэтому данные для заключения о значении ВГЕ кроликов для инфекционной патологии человека пока ограничены. Не исключается возможность передачи ВГЕ от кроликов человеку, аналогично хорошо документированной и доказанной передаче вируса от свиньи человеку, тем более что описаны успешные случаи экспериментального заражения приматов, а также свиней кроличьим ВГЕ [8], и кроликов штаммами ВГЕ генотипов 3 и 4 [9]. Однако полученные нами данные не поддерживают предположение о какой-либо значимой роли кроликов как резервуара ВГЕ для человека, в отличие от свиней. Аналогичным образом нами не выявлены случаи заражения свиней кроличьими вариантами ВГЕ.

Выводы

- Вирус гепатита Е кроликов выделен на территории Российской Федерации и Республики Беларусь; циркуляция этого вируса у кроликов в гиперэндемичном по гепатиту Е регионе (Египет) не установлена.
- Вирус гепатита Е кроликов широко распространен среди кроликов в возрасте до 6 месяцев на территории Российской Федерации и Республики Беларусь.
- Циркулирующие в Российской Федерации и Республике Беларусь варианты ВГЕ кроликов принадлежат к геноварианту, близкому к 3 генотипу ВГЕ и объединяющему все известные последовательности ВГЕ кроликов.
- Выделенные изоляты ВГЕ кроликов не связаны генетически с изолятами ВГЕ человека и свиней, выделенными на тех же территориях, что не позволяет рассматривать кроликов в качестве резервуара патогенных для человека штаммов ВГЕ.

Список литературы

1. Aggarwal R., Naiks S. Epidemiology of hepatitis E: current status // J Gastroenterol Hepatol. – 2009. – Vol. 24. – P. 1484-1493.
2. Birke L., Cormier S.A., You D., Stout R.W., Clement, Johnson M. Hepatitis E antibodies in laboratory rabbits from 2 US vendors // Emerg Infect Dis. – 2014. – Vol. 20. – P. 693-696.
3. Caitlin M.C., Laura C., Barbara A.D., Meng X.J. Hepatitis E Virus in Rabbits, Virginia, USA. Emerg Infect Dis. – 2011. – Vol. 17. – P. 2047–2049.
4. Dalton H.R., Bendal L., Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries // Lancet Infect Dis. – 2008. – Vol. 8. – P. 698-709.

5. Drobeniuc J., Meng J., Reuter G., Greene-Montfort T., Khudyakova N., Dimitrova Z., Kamili S., Teo C.G. Serologic assays specific to immunoglobulin M antibodies against hepatitis E virus: Pangenotypic evaluation of performances // *Clin Infect Dis.* – 2010. – Vol. 51. – P. e24–e27.
6. Izopet J., Dubois M., Bertagnoli S., Lhomme S., Marchandeu S., Boucher S., Kamar N., Abravanel F., Guerin J. L. Hepatitis E virus strains in rabbits and evidence of a closely related strain in humans, France // *Emerging Infectious Diseases.* – 2012. – Vol. 18. – P. 1274–1281.
7. Lhomme S., Dubois M., Abravanel F. Risk of zoonotic transmission of HEV from rabbits // *J Clin Virol.* – 2013. – Vol. 58. – P. 357-62.
8. Liu P., Bu Q.N., Wang L., Han J., Du R.J., Lei Y.X., Ouyang Y.Q., Li J., Zhu Y.H., Lu F.M., Zhuang H. Transmission of hepatitis E virus from rabbits to cynomolgus macaques // *Emerg Infect Dis.* – 2013. – Vol. 19. – P. 559-565.
9. Mao J., Zhao Y., She R., Cao B., Xiao P., Wu Q., Guo Z., Ma L., Soomro M. H. Detection and Localization of Rabbit Hepatitis E Virus and Antigen in Systemic Tissues from Experimentally Intraperitoneally Infected Rabbits // *Experimentally Intraperitoneally Infected Rabbits. PLoS ONE* – 2014. – Vol. 9. – P. e88607.
10. Smith D.B., Simmonds P., Jameel S., Emerson S.U., Harrison T.J., Meng X.J., Okamoto H., Van der Poel W.H. M., Purdy M.A. Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae // *Journal of General Virology.* – 2014. – Vol. 95. – P. 2223–2232.

Рецензенты:

Морозов И.А., д.м.н., профессор, заместитель директора по науке ФГБНУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», г. Москва;

Малинникова Е.Ю., д.м.н., заведующий кафедрой вирусологии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России, г. Москва.