

Жаворонок С.В., доктор медицинских наук, профессор*

Арабей А.А., научный сотрудник*

Красочко П.А., доктор ветеринарных наук, доктор биологических наук, профессор

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. Вышелецкого», г. Минск

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА E СРЕДИ ЖИВОТНЫХ И ЛЮДЕЙ (ОБЗОР)

Резюме

Заболеваемость вирусным гепатитом E (ВГЕ) встречается практически во всех странах мира. За последнее десятилетие были выявлены основные очаги инфекции и механизмы передачи возбудителя. ВГЕ относится к плохо диагностируемым заболеваниям, что связано с использованием низко чувствительных методов диагностики. В различных странах эпидемиологические и клинические проявления ВГЕ отличаются. ВГЕ – острое самоограничивающееся заболевание, которое может также протекать в виде хронической инфекции с развитием цирроза у реципиентов после трансплантации органов, у пациентов с онкологическими заболеваниями, подвергнутых химиотерапии, и лиц с ВИЧ. ВГЕ может сопровождаться внепеченочными проявлениями, в том числе неврологическими синдромами и поражением почек. В данном обзоре мы обобщили сведения о самом вирусе, а также затронули аспекты эпидемиологии, истории развития и контроля распространения ВГЕ.

Summary

Hepatitis E virus (HEV) infection is a worldwide disease. An improved understanding of HEV infection has been achieved within the last decade. Several reservoirs and transmission modes have been identified. Hepatitis E is an underdiagnosed disease, in part due to the use of serological assays with low sensitivity. The epidemiology and clinical features of hepatitis E differ between developing and developed countries. HEV infection is usually an acute self-limiting disease, but it causes chronic infection with rapidly progressive cirrhosis in organ transplant recipients, patients with malignancy requiring chemotherapy, and individuals with HIV. HEV also causes extrahepatic manifestations, including a number of neurological syndromes and renal injury. In this review we summarize the current knowledge about the virus itself, epidemiology, natural history, and management of HEV.

Поступила в редакцию 09.02.2015 г.

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря ретроспективным исследованиям эпидемии гепатита в Индии в 1980 году учёные выявили новую форму вирусного гепатита с энтеральным механизмом передачи, который впоследствии был назван гепатитом E [1]. В 1983 году гепатит E обнаружили среди советских солдат, воевавших на территории Афганистана [2]. Данный вирус впервые описал Балаян М.С., вследствие самозаражения добровольца исследовательской группы учёных материалом от больных гепатитом E людей. У испытуемого развился острый гепатит, при этом вирусные частицы были выявлены в экскрете методом электрон-

ной микроскопии. Благодаря экспериментальным исследованиям на инфицированных макаках учёные успешно клонировали геном данного вируса, а позже были обнаружены антитела к ВГЕ [3]. Первый штамм ВГЕ среди животных (свиней) был получен и описан учёными США [4]. На основе филогенетического анализа нескольких штаммов ВГЕ установлено 4 основных генотипа данного вируса [5]. Инфицирование человека ВГЕ осуществляется по двум различным эпидемиологическими сценариям. Заражение людей генотипами ВГЕ1 и ВГЕ2 происходит фекально-оральным путём через загрязнённую воду, что характерно для развивающихся

стран. В развитых странах заражение человека носит спорадический характер и происходит через инфицированных животных. На сегодняшний день ВГЕ является основной причиной возникновения острого гепатита во всём мире, и по предварительным данным 1/3 населения земли перенесла это заболевание [6]. Кроме того, описаны случаи возникновения хронического течения заболевания, сопровождающиеся циррозом печени у пациентов с ВГЕЗ [7]. Высокий уровень распространения данной инфекции характерен для развивающихся стран с плохой санацией питьевой воды. К ним относятся: Китай (20%), Малайзия (45%), Индия (20%), Египет (26%) и Саудовская Аравия (17%). В развитых странах уровень заболеваемости ВГЕ значительно ниже (Европа – 1–3%, США – 2%) [6].

БИОЛОГИЯ ВИРУСА, ПУТИ ПЕРЕДАЧИ, ИСТОЧНИКИ ИНФЕКЦИИ

Частицы вируса гепатита Е имеют сферическую форму диаметром 27–34 нм, обладают икосаэдрическим нуклеокапсидом, состоящим из 60 структурных белков, оболочка отсутствует. Вирусный геном представлен одноцепочечной РНК позитивной полярности. Геном организован таким образом, что на N-концевой аминокислотной последовательности располагаются неструктурные белки, а на С-концевой – структурные, что свойственно калици- и тогавирусам. Клонирование генома вируса позволило охарактеризовать РНК ВГЕ по химическому строению и генным функциям. Полноразмерная РНК насчитывает около 7500 нуклеотидных оснований и включает в себя три независимые открытые рамки считывания (ОРС), каждая из которых кодирует синтез определенных вирусоспецифических белков [8].

ОРС1 кодирует белок из 1693 аминокислот, содержащий функциональные домены, характерные для неструктурных пептидов других РНК-содержащих вирусов. Эти функциональные домены включа-

ют метилтрансферазы, цистеин протеазы, геликазы РНК, и РНК-зависимые РНК-полимеразные домены. ОРС2 кодирует вирусный капсид, состоящий из 660 аминокислот, и отвечает за процессы сборки вириона, взаимодействия с клетками-мишенями, и иммуногенность [9]. ОРС2 включает в себя три линейных домена: домен оболочки, средний домен и выступающий домен, скрывающий нейтрализующий эпитоп. ОРС3, перекрывающая ОРС2, кодирует небольшой белок из 113 или 114 аминокислот, который участвует в морфогенезе и высвобождении вириона [10]. Наибольший интерес вызывает структура нуклеокапсидного белка. Исследователям удалось получить этот белок в культуре *E. Coli* с помощью бакуловирусного вектора в виде ВГЕ-подобных частиц и подробно изучить его с помощью криоэлектронной микроскопии. Установлено, что капсидный белок состоит из 3-х линейных доменов (S, P1, P2). Домен S образует оболочку капсида, а домены P1 и P2 содержат рецепторсвязывающие области, причём P2 играет важную роль в иммуногенности вируса и его нейтрализации. Кроме того, на поверхности капсидного протеина находятся области взаимодействия с клеточными рецепторами и сайты связывания с нейтрализующими антителами [6]. Все эти данные предоставили ценную информацию при разработке твердофазной иммуноферментной системы для определения антител к вирусу (анти-ВГЕ), а также создания экспериментальных вакцин и анти-вирусных препаратов.

ВГЕ реплицируется в цитоплазме клеток вместе с субгеномной РНК, продуцирующей ОРС2 и ОРС3, и полной геномной РНК, кодирующей неструктурные протеины и выступающей в роли шаблона для репликации. ВГЕ реплицируется в гепатоцитах, в клетках тонкого и толстого кишечника и лимфатических узлах, о чем свидетельствует наличие вирусной РНК негативной полярности, являющейся промежуточным продуктом в процессе репликации вируса [11].

Для того, чтобы более детально исследовать структурные и функциональные особенности ВГЕ, учёные неоднократно пытались адаптировать вирус для жизнедеятельности в культуре клеток. До недавнего времени не существовало подходящей клеточной линии, позволяющей осуществить эту идею. Однако совсем недавно были получены клеточные культуры гепатокарциномы и рака легких человека, в которых стала возможна репликация ВГЕ 3 и 4 генотипов [12]. Эти клеточные линии позволяют воспроизводить вирус, выделенный из экскретов и сыворотки крови. Кроме того, удалось адаптировать жизнеспособность штамма ВГЕ3, полученного из экскретов пациента с хронической формой заболевания на клеточной линии гепатокарциномы человека [13]. Установлено, что некоторые последовательности области ORC1 ВГЕ человека способствуют адаптации вируса для жизнедеятельности в клеточной культуре [14]. Описаны также другие модели *in vitro* систем, имеющие морфологическое и функциональное сходство с культурой первичных гепатоцитов [15].

Наиболее важным вопросом, интересующим врачей и исследователей, является инфицирующая доза ВГЕ. Инфицирующую дозу прототипного штамма ВГЕ 1-го генотипа (SAR-55) определили экспериментально при моделировании заболевания у яванских макаков. Однако дозу инфицирования различных штаммов ВГЕ установить до сих пор не удалось. Кроме особенностей самого вируса (разновидность, генотип, доза инфицирования) имеет значение путь заражения и особенности инфицируемого организма. Чаще всего для исследования особенностей четырёх основных генотипов ВГЕ используются экспериментальные модели на приматах как резус и яванские макаки, шимпанзе. Моделирование ВГЕ на свиньях и кроликах используются учёными для изучения инфективности 3 и 4 генотипов [16].

Экспериментальные исследования продемонстрировали, что одинаковые ин-

фицирующие дозы вызывают различные клинические проявления заболевания у яванских макаков. Использование клеточных систем для культивирования ВГЕ может способствовать более точному определению инфицирующей дозы ВГЕ, что имеет немаловажное значение для оценки риска заболеваемости [17].

В развивающихся странах, где ВГЕ1 и ВГЕ2 распространяются среди людей через загрязнённую воду, происходит циркуляция вируса с поддержанием определённого уровня заболеваемости в эндемичных популяциях [6]. Заражению ВГЕ 1 и 2 генотипов подвержены в основном люди, поэтому важнейшее значение имеет контроль за состоянием сточных вод и защита водохранилищ [18].

В развитых странах ВГЕ чаще всего носит автохтонный (локальный) характер. Штаммы ВГЕ, поражающие таких млекопитающих, как домашние свиньи, дикие кабаны, олени и кролики, способны также вызывать заболевание у людей [19]. Основными переносчиками ВГЕ среди животных являются домашние свиньи, причём заболевание у них протекает в большинстве случаев бессимптомно [20]. Вспышки ВГЕ 3 генотипа характеризуются распространённостью по всему миру. В отличие от него, заболеваемость ВГЕ 4 генотипа характерна в основном для Китая и Японии, однако в последнее время появились случаи заболевания животных (свиней) и людей в европейских странах. Не редко встречаются случаи инфицирования диких кабанов и оленей ВГЕ3 и ВГЕ4, но в значительно меньших масштабах по сравнению с заболеваемостью домашних свиней [21].

На сегодняшний день до конца не определён полный спектр млекопитающих, способных выступать в качестве переносчиков ВГЕ. Тем не менее, установлено, что некоторые разновидности ВГЕ, вызывающие инфицирование крыс, хорьков, мангустов, и летучих мышей не опасны для людей [22]. Зоонозный путь передачи ВГЕ возможен главным образом при упо-

треблении в пищу сырого или недостаточно хорошо обработанного мяса инфицированных животных. В исследованиях европейских учёных отмечены случаи возникновения ВГЕ, вызванные употреблением в пищу субпродуктов и мяса диких животных, добытых в результате охоты [23]. Установлено, что вирус остается жизнеспособным при нагревании до 56°C в течение 1 часа. Для полной инактивации вируса заражённое мясо следует подвергать термической обработке при температуре свыше 71°C в течение 20 мин [24]. ВГЕ хорошо сохраняется при температуре -20°C и ниже, однако, чередование замораживания и оттаивания ведет к быстрому разрушению вируса. Он чувствителен также к воздействию хлор- или йодсодержащих дезинфектантов.

В последнее время изучается возможность передачи ВГЕ человеку при прямом контакте с инфицированными животными. Исследования показали, что среди ветеринаров и заводчиков свиней носители анти-ВГЕ IgG антител встречаются с достаточно высокой частотой [25].

Установлено, что загрязнённая вода также может являться источником заражения ВГЕ 3-го и 4-го генотипов. Исследователи обнаружили ВГЕ3 в неочищенных сточных водах, свином навозе, хранилищах свиных отходов и речной воде [26]. Более того, ВГЕ3 выявлен у таких речных обитателей, как мидии и устрицы. Исследование вспышки ВГЕ3 на круизном лайнере подтвердило возможность заражения данным вирусом при употреблении в пищу речных моллюсков [27].

Наконец, в ряде стран зарегистрирован трансфузионный путь передачи ВГЕ. Вирус неоднократно выявляли в компонентах крови [28]. В общей сложности в Англии у 0,7% доноров плазмы обнаружена РНК ВГЕ [29] и у 10% доноров в Германии [30]. Мировая статистика по выявлению ВГЕ-положительной донорской крови дала следующие результаты: 1 из 7040 – в Великобритании [29], 1 из 4525 и

1 из 3179 – в Германии [31], 1 из 3090 – в Нидерландах [32], 1 из 1430 – в Китае [33]. Что касается безопасности биофармацевтических средств, таких как продукты плазмы крови, то необходима гарантия эффективности инактивации ВГЕ в процессе их производства. Более детальные исследования инфективности ВГЕ позволят объективно оценить условия вирусной безопасности в отношении данного заболевания.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕЖВИДОВОЙ ПЕРЕДАЧИ

ВГЕ относится к роду *Hepevirus* и семейству *Hepeviridae*. Это семейство включает только те вирусы, которые инфицируют млекопитающих, человека, птиц и рыб. Вирусная РНК ВГЕ птиц и форели на 50% соответствует нуклеотидной последовательности РНК ВГЕ млекопитающих, однако заболевание человека при заражении данными типами ВГЕ не возникает [34]. Идентифицируют 4 основных генотипа ВГЕ млекопитающих (ВГЕ 1–4), а также несколько подтипов ВГЕ в пределах каждого генотипа [5]. Последние данные, основанные на изучении генома штаммов ВГЕ, выделенных из биологического материала человека и животных, а также аминокислотных последовательностей ORC1 и ORC2, указывают на существование 3 групп ВГЕ млекопитающих [35]. К первой группе относятся вирусы, поражающие людей, домашних свиней, диких кабанов, оленей и кроликов. Эта группа включает 4 основных генотипа ВГЕ и новые генотипы, выявленные у диких кабанов и кроликов [36]. Ко второй группе относятся вирусы, поражающие крыс и хорьков [22], к третьей – вирусы, инфицирующие летучих мышей. Благодаря этим новым данным в будущем возможно появление модифицированной номенклатуры ВГЕ.

Исследования генетической вариативности ВГЕ показали, что не существует единых критериев, определяющих

принадлежность каждого подтипа ВГЕ к какому-либо определённом генотипу [35]. Тем не менее, благодаря исследованию полногеномных вирусных геномов с использованием системы классификации проведено распределение 24 известных подтипов ВГЕ в пределах четырёх основных генотипов (5 в ВГЕ1, 2 в ВГЕ2, 10 в ВГЕ3, и 7 в ВГЕ4) [5, 37]. При этом установлено, что подтипы 1a, 1b 1c преобладают в странах Азии, а подтипы 1d и 1e характерны для стран Африки [5]. Подтипы 3a и 3b, циркулирующие в США и Японии, отличаются от подтипов 3f, 3c, и 3e, встречающихся в Европе [38]. Филогенетический и интеграционный анализ, основанный на изучении многочисленных полногеномных последовательностей ВГЕ3, полученных от больных людей, домашних свиней и диких кабанов, показал, что подтип 3-е ВГЕ завезен из Европы в Японию при импорте свиней в 1960 году [39]. Это же исследование указывает на генетический дрейф ВГЕ3е в Японии от домашних свиней к диким кабанам.

Территориальные филогенетические исследования отдельных регионов показали, что штаммы ВГЕ, циркулирующие среди свиней и людей, являются родственными, доказывая тем самым автохтонный зоонозный путь передачи вируса [40]. Например, во Франции зарегистрировано одинаковое соотношение подтипов ВГЕ3f, 3c, и 3e среди населения и популяции свиней [41]. Данные исследования могут служить доказательством, подтверждающим гипотезу зоонозного пути передачи ВГЕ при употреблении в пищу недостаточно термически обработанной свинины.

Установлено, что на определённых территориях существует генетическая диссоциация штаммов ВГЕ, поражающих популяции людей и животных. Например, в центральном Китае анализ штаммов ВГЕ, выделенных от населения, а также домашних свиней, показал, что штаммы ВГЕ человека и свиней относились к различным подтипам ВГЕ4 [42]. Однако в восточных и западных областях Китая ча-

сты случаи передачи ВГЕ от инфицированных свиней к людям. В Индии наблюдается значительное отличие штаммов ВГЕ, циркулирующих в популяции животных (ВГЕ4) и людей (ВГЕ1) [43]. Исследование вспышки инфекции ВГЕ в Боливии показало, что свиньи инфицировались подтипом ВГЕ3i, а люди – подтипом ВГЕ3е [44]. Механизмы диссоциации штаммов ВГЕ между различными видами животных и людьми до сих пор остаются неизвестными.

Изучение динамики популяций показали, что ВГЕ эволюционировал ступенчато, постепенно адаптируясь к различным видам животных и человеку. При этом доказано существование общего предшественника различных генотипов ВГЕ, который существовал 500–1300 лет назад. На протяжении 20 века 1, 3 и 4 генотипы распространялись с различной динамикой. Заболеваемость ВГЕ1 среди населения достигла своего пика 30–35 лет назад. Распространение ВГЕ 3 и 4 генотипов возросло с конца 19 века. Последние исследования свидетельствуют о росте заболеваемости, вызванной ВГЕ4 со значительным снижением уровня возникновения ВГЕ1 [45].

Для изучения возможности межвидовой передачи ВГЕ было проведено не малое количество исследований. Кроме домашних свиней возможным источником инфекции могут также являться кролики. Однако до конца не выяснено, могут ли штаммы ВГЕ, поражающие кроликов, инфицировать человека. Благодаря исследованиям диких популяций кроликов и кроликов, выращиваемых в фермерских хозяйствах Китая, США, и Европы, учёные описали штаммы ВГЕ, вызывающие заболевание у этих животных. Оказалось, что штамм ВГЕ циркулирующий среди кроликов, является родственным по отношению к человеческому, подтверждая возможность зоонозного пути передачи [46].

Для исследования зоонозного потенциала и патогенеза ВГЕ учёные инфицировали двух яванских макаков вирусным штаммом, полученным от кроликов [47]. У обо-

их макак развился типичный острый гепатит, сопровождающийся увеличением уровня печёночных ферментов, вирусемией, выделением вируса с экскретами, появлением специфических антител в сыворотке крови. При этом геном ВГЕ макак на 99,8% соответствовал геному ВГЕ кроликов. У инфицированных кроликов вирусная РНК была идентифицирована не только в печени, но также и в других органах и тканях. Другое исследование продемонстрировало принадлежность штаммов ВГЕ человека и кроликов к одному серотипу [48]. Кролики являются вполне доступной и удобной экспериментальной моделью для подробного изучения клиники и патогенеза ВГЕ. Установлено, что при внутрибрюшинном инфицировании этих животных может возникнуть острая либо хроническая форма ВГЕ. Появление вируса в фекалиях носит волнообразный характер и коррелирует с наличием антигена в сыворотке крови. Вирусемия проявилась только через 72 часа после инфицирования. Благодаря иммуногистохимическому анализу вирусный антиген был идентифицирован в различных органах и тканях животных [49].

Что касается клинических проявлений ВГЕ у людей, то заболевание может протекать абсолютно бессимптомно, либо может инициировать тяжёлый гепатит с появлением острой печёночной недостаточности и даже привести к смертельному исходу. Установлено, что ВГЕ 1 и 2 генотипов в эндемичных районах поражает чаще всего людей молодого возраста, в то время как случаи инфицирования ВГЕ 3 и 4 генотипов свойственны для людей в возрасте ≥ 60 лет [6]. У большинства пациентов острая форма заболевания возникает через 3–6 недель инкубационного перио-

да и характеризуется холестаазом, желтухой, анорексией, тошнотой, рвотой и лихорадкой. Продолжительность заболевания может составлять от 1 до 6 недель. Тяжёлое течение ВГЕ может возникнуть в 1% случаев. Группу риска составляют беременные женщины [50].

До недавнего времени считалось, что ВГЕ является самоограничивающейся инфекцией, однако у пациентов, подвергнутых иммуносупрессирующей терапии может возникнуть персистирующая инфекция, сопровождающаяся прогрессирующим поражением печени вплоть до цирроза. Кроме того, зарегистрированы случаи ВГЕ продолжительностью более 15 месяцев у пациентов после трансплантации органов [6]. Поскольку на сегодняшний день не существует эффективного способа лечения хронической формы ВГЕ, вопрос создания вакцины остаётся актуальным. Многообещающие результаты получены при исследовании вакцины к ВГЕ1 на солдатах-добровольцах [51]. Эффективность трёхкратной вакцинации составила 95%, двукратной – 85,7% при наблюдении за испытуемыми на протяжении 2,5 лет. Исследование безопасности и иммуногенности другой синтезированной вакцины при введении разных доз выявило высокий уровень сероконверсии (98% и 100%) [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, благодаря дальнейшему изучению молекулярной структуры и функциональных особенностей различных генотипов ВГЕ появится возможность прогнозирования вспышек возникновения данного заболевания с целью проведения профилактических мероприятий, а также оказания своевременной медицинской помощи пострадавшим людям.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Wong D.C., Purcell R.H., Sreenivasan M.A., Prasad S.R., Pavri K.M. Epidemic and endemic hepatitis in India: evidence for a non-A, non-B hepatitis virus etiology., 1980. *Lancet*. – P. 876–879.
- 2 Balayan M.S., Andjaparidze A.G., Savinskaya S.S., Ketiladze E.S., Braginsky D.M., Savinov A.P., Poleschuk V.F. Evidence for a virus in non-A non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route // *Intervirology*. – 1983. – Vol.20. – P. 23–31.

3 Tam A.W., Smith M.M., Guerra M.E., Huang C.C., Bradley D.W., Fry K.E., Reyes G.R. Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome // *Virology*. – 1991. – Vol.185. – P. 120–131.

4 Meng X.J., Purcell R.H., Halbur P.G., Lehman J.R., Webb D.M., Tsareva T.S., Haynes J.S., Thacker B.J., Emerson S.U. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 1997. – Vol. 94. – P.9860–9865.

5 Lu L., Li C., Hagedorn C.H. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis // *Rev. Med. Virol.* – 2006. – Vol. 16. – P.5–36.

6 Hoofnagle J.H., Nelson K.E., Purcell R.H. Hepatitis E // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol.367. – P.1237–1244.

7 Purcell R.H., Emerson S.U. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol.48. – P.494–503.

8 Reyes G.R., Purdy M.A., Kim J.P., Luk K.C., Young L.M., Fry K.E., Bradley D.W. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis // *Science*. – 1990. – Vol. 247. – P.1335–1339.

9 He S., Miao J., Zheng Z., Wu T., Xie M., Tang M., Zhang J., Ng M.H., Xia N. Putative receptor-binding sites of hepatitis E virus // *J. Gen. Virol.* - 2008. – Vol.89. – P.245–249.

10 Emerson S.U., Nguyen H.T., Torian U., Burke D., Engle R., Purcell R.H. Release of genotype 1 hepatitis E virus from cultured hepatoma and polarized intestinal cells depends on open reading frame 3 protein and requires an intact PXXP motif // *J. Virol.* – 2010. – Vol.84. – P.9059–9069.

11 Perttinen J., Spuul P., Ahola T. Early secretory pathway localization and lack of processing for hepatitis E virus replication protein pORF1 // *J. Gen. Virol.* – 2013. – Vol. 94. – P.807–816.

12 Takahashi M., Tanaka T., Takahashi H., Hoshino Y., Nagashima S., Jirintai Mizuo H., Yazaki Y., Takagi T., Azuma M., Kusano E., Isoda N., Sugano K., Okamoto H. Hepatitis E virus (HEV) strains in serum samples can replicate efficiently in cultured cells despite the coexistence of HEV antibodies: characterization of HEV virions in blood circulation // *J. Clin. Microbiol.* – 2010. – Vol. 48. – P.1112–1125.

13 Shukla P., Nguyen HT, Torian U, Engle RE, Faulk K, Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Purcell RH, Emerson SU. 2011. Cross-species infections of cultured cells by hepatitis E virus and discovery of an infectious virus-host recombinant. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108:2438–2443.

14 Shukla P, Nguyen HT, Faulk K, Mather K, Torian U, Engle RE, Emerson SU. 2012. Adaptation of a genotype 3 hepatitis E virus to efficient growth in cell culture depends on an inserted human gene segment acquired by recombination. *J. Virol.* 86:5697–5707.

15 Rogee S, Talbot N, Caperna T, Bouquet J, Barnaud E, Pavio N. 2013. New models of hepatitis E virus replication in human and porcine hepatocyte cell lines. *J. Gen. Virol.* 94:549–558.

16 Tsarev SA, Tsareva TS, Emerson SU, Yarbough PO, Legters LJ, Moskal T, Purcell RH. 1994. Infectivity titration of a prototype strain of hepatitis E virus in cynomolgus monkeys. *J. Med. Virol.* 43:135–142.

17 Liu P, Bu QN, Wang L, Han J, Du RJ, Lei YX, Ouyang YQ, Li J, Zhu YH, Lu FM, Zhuang H. 2013. Transmission of hepatitis E virus from rabbits to cynomolgus macaques. *Emerg. Infect. Dis.* 19:559–565.

18 Ippagunta SK, Naik S, Sharma B, Aggarwal R. 2007. Presence of hepatitis E virus in sewage in northern India: frequency and seasonal pattern. *J. Med. Virol.* 79:1827–1831.

19 Sonoda H, Abe M, Sugimoto T, Sato Y, Bando M, Fukui E, Mizuo H, Takahashi M, Nishizawa T, Okamoto H. 2004. Prevalence of hepatitis E virus (HEV) infection in wild boars and deer and genetic identification of a genotype 3 HEV from a boar in Japan. *J. Clin. Microbiol.* 42:5371–5374.

20 Colson P, Romanet P, Moal V, Borentain P, Purgus R, Benezech A, Motte A, Gerolami R. 2012. Autochthonous infections with hepatitis E virus genotype 4, France. *Emerg. Infect. Dis.* 18:1361–1364.

21 Hakze-van der Honing RW, van Coillie E, Antonis AF, van der Poel WH. 2011. First isolation of hepatitis E virus genotype 4 in Europe through swine surveillance in the Netherlands and Belgium. *PLoS One* 6:e22673.

22 Raj VS, Smits SL, Pas SD, Provacia LB, Moorman-Roest H, Osterhaus AD, Haagmans BL. 2012. Novel hepatitis E virus in ferrets, the Netherlands. *Emerg. Infect. Dis.* 18:1369–1370.

23 Wichmann O, Schimanski S, Koch J, Kohler M, Rothe C, Plentz A, Jilg W, Stark K. 2008. Phylo-

genetic and case-control study on hepatitis E virus infection in Germany. *J. Infect. Dis.* 198:1732–1741.

24 Barnaud E, Rogee S, Garry P, Rose N, Pavio N. 2012. Thermal inactivation of infectious hepatitis E virus in experimentally contaminated food. *Appl. Environ. Microbiol.* 78:5153–5159.

25 Galiana C, Fernandez-Barredo S, Garcia A, Gomez MT, Perez-Gracia MT. 2008. Occupational exposure to hepatitis E virus (HEV) in swine workers. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 78:1012–1015.

26 Rutjes SA, Lodder WJ, Lodder-Verschoor F, van den Berg HH, Ven-nema H, Duizer E, Koopmans M, de Roda Husman AM. 2009. Sources of hepatitis E virus genotype 3 in The Netherlands. *Emerg. Infect. Dis.* 15:381–387.

27 Said B, Ijaz S, Kafatos G, Booth L, Thomas HL, Walsh A, Ramsay M, Morgan D. 2009. Hepatitis E outbreak on cruise ship. *Emerg. Infect. Dis.* 15:1738–1744.

28 Boxall E, Herborn A, Kochethu G, Pratt G, Adams D, Ijaz S, Teo CG. 2006. Transfusion-transmitted hepatitis E in a 'nonhyperendemic' country. *Transfus. Med.* 16:79–83.

29 Ijaz S, Szypulska R, Tettmar KI, Kitchen A, Tedder RS. 2012. Detection of hepatitis E virus RNA in plasmamini-pools from blood donors in England. *Vox Sang.* 102:272.

30 Baylis SA, Koc O, Nick S, Blumel J. 2012. Widespread distribution of hepatitis E virus in plasma fractionation pools. *Vox Sang.* 102:182–183.

31 Vollmer T, Diekmann J, Johne R, Eberhardt M, Knabbe C, Dreier J. 2012. Novel approach for detection of hepatitis E virus infection in German blood donors. *J. Clin. Microbiol.* 50:2708–2713.

32 Slot E, Hogema B, Riezebos-Brilman A, Kok T, Molier M, Zaaijer H. 2013. Silent hepatitis E virus infection in Dutch blood donors, 2011 to 2012. *Euro Surveill.* 18:20550.

33 Guo QS, Yan Q, Xiong JH, Ge SX, Shih JW, Ng MH, Zhang J, Xia NS. 2010. Prevalence of hepatitis E virus in Chinese blood donors. *J. Clin. Microbiol.* 48:317–318.

34 Batts W, Yun S, Hedrick R, Winton J. 2011. A novel member of the family Hepeviridae from cutthroat trout (*Oncorhynchus clarkii*). *Virus Res.* 158:116–123.

35 Smith DB, Purdy MA, Simmonds P. 2013. Genetic variability and the classification of hepatitis E virus. *J. Virol.* 87:4161–4169.

36 Takahashi M, Nishizawa T, Sato H, Sato Y, Jirintai Nagashima S, Okamoto H. 2011. Analysis of the full-length genome of a hepatitis E virus isolate obtained from a wild boar in Japan that is classifiable into a novel genotype. *J. Gen. Virol.* 92:902–908.

37 Purdy MA, Khudyakov YE. 2011. The molecular epidemiology of hepatitis E virus infection. *Virus Res.* 161:31–39.

38 Legrand-Abravanel F, Mansuy JM, Dubois M, Kamar N, Peron JM, Rostaing L, Izopet J. 2009. Hepatitis E virus genotype 3 diversity, France. *Emerg. Infect. Dis.* 15:110–114.

39 Nakano T, Takahashi K, Arai M, Okano H, Kato H, Ayada M, Okamoto H, Mishihiro S. 2013. Identification of European-type hepatitis E virus subtype 3e isolates in Japanese wild boars: molecular tracing of HEV from swine to wild boars. *Infect. Genet. Evol.* 18:287–298.

40 Fu H, Li L, Zhu Y, Wang L, Geng J, Chang Y, Xue C, Du G, Li Y, Zhuang H. 2010. Hepatitis E virus infection among animals and humans in Xinjiang, China: possibility of swine to human transmission of sporadic hepatitis E in an endemic area. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 82:961–966.

41 Bouquet J, Tesse S, Lunazzi A, Eloit M, Rose N, Nicand E, Pavio N. 2011. Close similarity between sequences of hepatitis E virus recovered from humans and swine, France, 2008–2009. *Emerg. Infect. Dis.* 17:2018–2025.

42 Zhang W, Yang S, Ren L, Shen Q, Cui L, Fan K, Huang F, Kang Y, Shan T, Wei J, Xiu H, Lou Y, Liu J, Yang Z, Zhu J, Hua X. 2009. Hepatitis E virus infection in central China reveals no evidence of crossspecies transmission between human and swine in this area. *PLoS One* 4:e8156.

43 Shukla P, Chauhan UK, Naik S, Anderson D, Aggarwal R. 2007. Hepatitis E virus infection among animals in northern India: an unlikely source of human disease. *J. Viral Hepat.* 14:310–317.

44 Purdy MA, Dell'Amico MC, Gonzales JL, Segundo H, Tolari F, Mazzei M, Bartoloni A, Khudyakov YE. 2012. Human and porcine hepatitis E viruses, southeastern Bolivia. *Emerg. Infect. Dis.* 18:339–340.

45 Ma Z, Feng R, Zhao C, Harrison TJ, Li M, Qiao Z, Feng Y, Wang Y. 2010. Seroprevalence and distribution of hepatitis E virus in various ethnic groups in Gansu Province, China. *Infect. Genet. Evol.* 10:614–619.

46 Izopet J, Dubois M, Bertagnoli S, Lhomme S, Marchandeu S, Boucher S, Kamar N, Abravanel F, Guerin JL. 2012. Hepatitis E virus strains in rabbits and evidence of a closely related strain in humans, France. *Emerg. Infect. Dis.* 18:1274–1281.

47 Liu P., Bu Q., Wang L., Han J., Du R., Lei Y., Ouyang Y., Li J., Zhu Y., Lu F., and Zhuang H. Transmission of Hepatitis E Virus from Rabbits to *Cynomolgus Macaques*. *Emerg Infect Dis.* 2013 Apr;19(4):559–65.

48 Wang S., Cheng X., Dai X., Dong C., Xu M, Liang J., Dong M., Purdy M. A., Meng J. Rabbit and human hepatitis E virus strains belong to a single serotype. *Virus Res.* 2013 Sep;176(1–2):101–6.

49 M Jingjing; Z Yue; S Ruiping; C Binbin; X Peng; W Qiaoxing; G Zhaojie; M, Longhuan; SM Hussain. Detection and Localization of Rabbit Hepatitis E Virus and Antigen in Systemic Tissues from Experimentally Intraperitoneally Infected Rabbits. *PLoS ONE*; 2014, Vol. 9 Issue 3, p1.

50 Bhatia V, Singhal A, Panda SK et al. A 20-year single-center experience with acute liver failure during pregnancy: is the prognosis really worse? *Hepatology* 2008; 48: 1577–85.

51 Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 2007; 356: 895–903.

52 Zhang J, Liu CB, Li RC et al. Randomized-controlled phase II clinical trial of a bacterially expressed recombinant hepatitis E vaccine. *Vaccine* 2009; 27: 1869–74.

УДК 574:636:612.68

Трофимов А.Ф., доктор ветеринарных наук, профессор*

Музыка А.А., кандидат сельскохозяйственных наук, доцент*

Брыло И.В., кандидат сельскохозяйственных наук, доцент**

Яковчик Н.С., доктор сельскохозяйственных и экономических наук, профессор***

*«Научно-практический центр НАН Беларуси по животноводству», г. Жодино

**Белорусская государственная сельскохозяйственная академия, г. Горки

***Белорусский государственный аграрный технический университет, г. Минск

ВНЕШНЯЯ СРЕДА И ДОЛГОЛЕТИЕ КОРОВ (ОБЗОР)

Резюме

На основе познания закономерностей развития можно определить рациональные сроки племенного и производственного использования животных, при которых получается наибольший зоотехнический и экономический эффект.

Summary

On the basis of knowledge of the laws of development can define rational terms of breeding and production animal use that get the most zootechnical and economic effect.

Поступила в редакцию 27.10.2014 г.

ВВЕДЕНИЕ

Эффективность молочного скотоводства в значительной степени зависит от интенсивности использования маточного поголовья. При этом важное значение приобретает срок хозяйственного использования коров, который во многом определяет не только экономику производства, но и результативность селекционной рабо-

ты в стадах. В настоящее время признак долголетия коров стал особенно актуален в связи со снижением средней продолжительности использования коров, которая составляет 5–6 лет, или 2–3 лактации. Преждевременное выбытие коров сдерживает процесс оптимального воспроизводства стада, приводит к значительному увеличению материальных затрат на выращи-