

Догадов Д.И.¹, Корзая Л.И.¹, Кюрегян К.К.², Карлсен А.А.², Михайлов М.И.², Лапин Б.А.¹

Маркёры гепатита А у обезьян Адлерского приматологического центра

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», 354376, г. Сочи, Россия;²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», 105064, г. Москва, Россия

Гепатит А – широко распространённая вирусная инфекция не только среди людей, но и среди обезьян. Штаммы вируса гепатита А (ВГА) «человеческого» и «обезьяньего» происхождения по своим морфологическим и антигенным свойствам сходны между собой, но отличаются генотипически.

Целью исследования было сравнительное изучение серологических и молекулярно-генетических маркёров ВГА-инфекции у обезьян, рождённых в Адлерском приматологическом центре, и обезьян, импортированных из различных регионов мира.

Материал и методы. Образцы фекалий ($n = 313$) и сывороток крови ($n = 266$) от различных видов обезьян были изучены с помощью иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией.

Результаты и обсуждение. Частота распространения анти-ВГА IgG была высокой как у импортированных животных (зелёные мартышки из Танзании и макаки яванские из Вьетнама) (78,9%), так и у обезьян (макаки резусы, макаки яванские, зелёные мартышки, павианы гамадрилы) Адлерского приматологического центра (88,6%). Вместе с тем у привезённых обезьян маркёры «свежей» ВГА-инфекции (IgM – 27,2%, ВГА-Ag 16,7%, РНК – 22,0%) обнаруживались достоверно чаще ($p > 0,05$), нежели у обезьян, рождённых в питомнике (IgM – 7,5%, Ag-ВГА – 5,2%, РНК – 3,6%). Полученные данные выражали в единицах оптической плотности при длине волны 450 нм (ОП₄₅₀). В целом реактивность анти-IgG варьировала от 1,064 до 2,073 ОП₄₅₀, анти-IgM – от 0,546 до 1,059 ОП₄₅₀. Количество ВГА-Ag составило 0,496–1,995 ОП₄₅₀. РНК ВГА была обнаружена только у макак резусов и макак яванских, рождённых в Адлерском питомнике, а также у импортированных зелёных мартышек.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о широкой циркуляции ВГА как среди обезьян, рождённых в Адлерском приматологическом центре, так и среди импортированных животных. Маркёры «свежей» ВГА-инфекции варьировали в зависимости от вида обезьян и их происхождения.

Ключевые слова: гепатит А; обезьяны; анти-ВГА (IgG и IgM); РНК ВГА.

Для цитирования: Догадов Д.И., Корзая Л.И., Кюрегян К.К., Карлсен А.А., Михайлов М.И., Лапин Б.А. Маркёры гепатита А у обезьян Адлерского приматологического центра. *Вопросы вирусологии*. 2019; 64(5): 246-249. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-5-246-249>

Информация об авторах:

Догадов Д.И., <https://orcid.org/0000-0003-1596-0509>Корзая Л.И., <https://orcid.org/0000-0003-2259-5773>Кюрегян К.К., <https://orcid.org/0000-0002-3599-117X>Карлсен А.А., <https://orcid.org/0000-0002-6013-7768>Михайлов М.И., <https://orcid.org/0000-0002-6636-6801>Лапин Б.А., <https://orcid.org/0000-0002-5677-3251>

Для корреспонденции: Догадов Дмитрий Игоревич, научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», 354376, г. Сочи; <https://orcid.org/0000-0003-1596-0509>. E-mail: dima_loko86@mail.ru

Dogadov D.I.¹, Korzaya L.I.¹, Kyuregyan K.K.², Karlisen A.A.², Mikhailov M.I.², Lapin B.A.¹

Markers of hepatitis A in the monkeys of the Adlers primate center

¹Scientific Research Institute of Medical Primatology, Sochi, 354376, Russia;²Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, 105064, Russia

Hepatitis A is a widespread viral infection. The HAV strains of “human” and “monkey” origin are similar in their morphological and antigenic properties, but differ genotypically. **The aim** of this research was a comparative study of serological and molecular-genetic markers of HAV infection in monkeys born at the Adler Primate Center and in those imported from different countries.

Material and methods. Fecal samples ($n = 313$) and serum ($n = 266$) from various species of monkey using ELISA and RT-PCR were studied.

Results and discussion. The frequency of anti-HAV-IgG was high (78.9%) in imported animals (vervet monkeys from Tanzania and cynomolgus monkeys from Vietnam) and as well as in various species of monkeys (rhesus monkeys, cynomolgus monkeys, green monkeys and papio hamadryas) of the Center (88.6%). At the same time, in the imported monkeys, the markers of “fresh” HAV infection (IgM-27.2%, Ag-HAV-16.7%, RNA-22.0%) were detected significantly more often ($p > 0.05$) than in monkeys kept at the Colony (IgM-7.5%, HAV-Ag – 5.2%, RNA – 3.6%). In general, anti-IgG reactivity ranged from 1.064 to 2.073 OD₄₅₀, anti-IgM ranged from 0.546 to 1.059 OD₄₅₀. The number of HAV-Ag was 0.496 – 1.995 OD₄₅₀. RNA HAV only in rhesus monkeys and cynomolgus monkeys born at the Colony, as well as in imported vervet monkeys was detected.

Conclusions. The data obtained indicate a wide circulation of HAV among monkeys born in the Adler Primate Center and among the imported animals. Markers of “fresh” HAV infection varied depending on the species of monkeys and their origin.

Keywords: hepatitis E; non-human primates; anti-HAV (IgG and IgM); HAV RNA.

For citation: Dogadov D.I., Korzaya L.I., Kyuregyan K.K., Karlsen A.A., Mikhailov M.I., Lapin B.A. Markers of hepatitis A in the monkeys of the Adlers primate center. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2019; 64(5): 246-249. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-5-246-249>

For correspondence: Dmitriy I Dogadov D., is scientist of the laboratory of infection virology at the Scientific Research Institute of Medical Primatology, Sochi, 354376, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1596-0509>. E-mail: dima_loko86@mail.ru

Information about authors:

Dogadov D.I., <https://orcid.org/0000-0003-1596-0509>

Korzaya L.I., <https://orcid.org/0000-0003-2259-5773>

Kyuregyan K.K., <https://orcid.org/0000-0002-3599-117X>

Karlsen A.A., <https://orcid.org/0000-0002-6013-7768>

Mikhailov M.I., <https://orcid.org/0000-0002-6636-6801>

Lapin B.A., <https://orcid.org/0000-0002-5677-3251>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 13 March 2019

Accepted 17 July 2019

Введение

Гепатит А – широко распространённая антропонозная вирусная инфекция, вызывающая вспышки среди людей [1, 2] и разных видов обезьян [3–10].

Вирус гепатита А (ВГА) обезьян является представителем рода *Hepatovirus*, семейства *Picornaviridae*, порядка *Picornavirales* [11]. Первые сведения о ВГА у обезьян появились в 1950–1970-х годах. [12]. В 1980–1990 гг. с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) была показана высокая частота распространения антител к ВГА среди разных видов обезьян во многих приматологических центрах мира [4, 6, 12]. В нашей стране на материалах Сухумского приматологического центра была продемонстрирована различная циркуляция гепатита А как среди рождённых в питомнике обезьян, так и среди импортированных из мест естественного обитания [5]. В начале 1990-х годов появление методов молекулярной диагностики позволило охарактеризовать штаммы, выделенные от обезьян, и установить генотипические различия между штаммами ВГА «человеческого» и «обезьяньего» происхождения [12, 13].

В настоящее время на основании генетического анализа участка VP1-2A выделяют 6 генотипов ВГА. Генотипы IV, V и VI представлены штаммами, выделенными от низших обезьян Старого Света: IV и VI включают штаммы Су145 и JM55, выделенные от макак яванских (*Macaca fascicularis*) [13–16], а генотип V представлен штаммами AGM27, IND-SHAV и KibOB-1, выделенными от зелёных мартышек (*Cercopithecus aethiops*), макаки резуса (*Macaca mulatta*) и павиана анубиса (*Papio anubis*) соответственно [7, 14, 17].

Цель данной работы – сравнительное изучение серологических и молекулярных маркёров ВГА-инфекции у обезьян Адлерского приматологического центра и обезьян, импортированных в питомник из различных регионов мира (Танзания и Вьетнам).

Материал и методы

Исследование проводили на базе лаборатории инфекционных вирусов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии» (Сочи). В работе использовали сыворотки крови и фекальные образцы, собранные в 2010–2017 гг. Всего исследовано 313 фекальных образцов и 266 сывороток крови от обезьян,

родившихся и длительно содержащихся в питомнике, а также от импортированных животных.

У обезьян, содержащихся в питомнике, исследовано 229 фекальных образцов и 174 сыворотки крови. Среди обследованных животных были макаки резусы (*Macaca mulatta*), макаки яванские (*Macaca fascicularis*), зелёные мартышки (*Chlorocebus aethiops*) и павианы гамадрилы (*Papio hamadryas*). Также были исследованы 92 сыворотки крови и 84 фекальных образца от обезьян, импортированных в питомник: 40 фекальных образцов и 40 сывороток крови от зелёных мартышек (*Chlorocebus pygerythrus*), поступивших из мест естественного обитания (Танзания, 2014 г.), а также 44 фекальных образца и 52 сыворотки крови от макак яванских (*Macaca fascicularis*), привезённых из вьетнамского питомника (2015 г.). Фекальные образцы собирали на 10-й, а сыворотки крови – на 23-й день после поступления в питомник.

Антитела к ВГА (анти-ВГА) определяли с помощью коммерческих тест-систем «ДС-ИФА-АНТИ-НАV-G» и «ДС-ИФА-АНТИ-НАV-M» (НПО «Диагностические системы», Нижний Новгород). ВГА-Аг определяли с помощью тест-системы «ИФА-Аг-ВГА» с подтверждением положительных результатов (ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора), а также использовали тест-систему ИФА-антиген-ВГА-БЕСТ (АО «Вектор Бест», Новосибирская область, р. п. Кольцово). Результаты ИФА учитывали на спектрофотометре «ImmunoChem-2100» (Интермедика сервис, США). Полученные данные выражали в единицах оптической плотности при длине волны 450 нм (ОП₄₅₀).

Детектировали РНК методом полугнездовой полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) с использованием праймеров к участку VP1-2A [14].

Средние значения показателей в сравниваемых группах определяли с использованием критерия Стьюдента в программе Microsoft Excel 2010. Различия оценивали как достоверные при вероятности 95% ($p \leq 0,05$).

Результаты

Маркёры ВГА-инфекции у обезьян, рождённых в Адлерском питомнике (см. таблицу). Частота распространения анти-ВГА IgG у обезьян, родившихся в Адлерском питомнике, составила 88,6%. Наибольшая частота анти-IgG

отмечена среди павианов гамадрилов (100%), а у макак резусов и макак яванских этот показатель составил 87,3 и 78,1% соответственно. Несмотря на то что у обезьян, родившихся в Адлерском питомнике, антитела класса G выявлялись в 78–100% случаев, показатели острой инфекции – анти-ВГА (IgM), Ag-ВГА и РНК ВГА выявлялись крайне редко. Так анти-ВГА IgM обнаруживались достоверно реже ($p < 0,05$), чем анти-ВГА IgG (7,5 и 88,6% соответственно). Среди макак резусов и макак яванских не наблюдалось значимых отличий в частоте распространения IgM (9,5 и 10,3% соответственно), а у павианов гамадрилов анти-ВГА IgM не обнаружены. Число высоко-реактивных сывороток ($ОП_{450} > 1,000$) среди содержащих анти-ВГА IgM также было невелико: 3 (23%) из 13 положительных образцов, тогда как у серопозитивных животных по IgG это число составило 83 (76%) из 109.

ВГА-Ag были обнаружены в фекалиях 12 (5,2%) из 229 обследованных животных. Положительные особи были выявлены только среди макак резусов (10 (11,2%) из 89) и макак яванских (2 (3,8%) из 53) с низкой реактивностью образцов. Среди зелёных мартышек ($n = 45$) и павианов гамадрилов ($n = 42$) положительные особи не выявлены.

РНК ВГА была обнаружена у 3 (3,6%) из 84 обследованных животных (1 макака яванская и 2 макаки резуса). Возраст животных, в образцах которых содержалась РНК ВГА, варьировал от 2 до 3 лет. Следует отметить, что эти животные содержались на разных участках питомника: макак яванский – в яслях, макаки резусы – в двух разных вольерах.

Маркёры ВГА-инфекции у обезьян, импортированных в Адлерский питомник (см. таблицу). Частота распространения анти-ВГА IgG у привезённых животных практически не отличалась от таковой у обезьян, родившихся в питомнике, и составила 78,9% ($n = 90$). Следует отметить, что среди зелёных мартышек из Танзании частота распространения анти-ВГА IgG была достоверно

выше ($p < 0,05$), чем среди макак яванских из Вьетнама (63,1 и 90,4% соответственно).

Вместе с тем у импортированных обезьян маркёры «свежей» ВГА-инфекции (анти-ВГА-IgM, ВГА-Ag, РНК ВГА) обнаруживались достоверно чаще, чем у обезьян, содержащихся в питомнике. Так, частота распространения анти-ВГА IgM среди двух групп импортированных животных была в 3,6 раза ($p < 0,001$) выше (27,5 и 26,9% у зелёных мартышек и макак яванских соответственно), чем у обезьян, рождённых в Адлерском приматологическом центре. Ещё один показатель, свидетельствующий об острой инфекции, – ВГА-Ag, у импортированных животных также обнаруживался достоверно ($p = 0,008$) чаще (в 3,2 раза), чем у рождённых в питомнике (27,2 и 7,5% соответственно). ВГА-Ag был выявлен в фекалиях 27,5% зелёных мартышек из Танзании, что в 4 раза выше ($p < 0,05$), чем у макак яванских (6,8%). РНК ВГА (показатель, свидетельствующий не только об острой инфекции, но и об активной репликации вируса) у импортированных животных также выявлялся в 6 раз чаще ($p = 0,007$), чем у рождённых в питомнике обезьян. Среди зелёных мартышек РНК ВГА была выявлена во всех Ag-положительных фекальных образцах (27,5%), а среди макак яванских не обнаружена.

Специфичность детекции РНК ВГА была подтверждена прямым секвенированием амплифицированных фрагментов величиной 853 нуклеотида от трёх обезьян (номера GenBank: MG458323–MG458325), родившихся в питомнике, и от четырёх зелёных мартышек (номера GenBank: MG417081–MG417084), поступивших из мест естественного обитания (Танзания). Поиск BLAST в базе данных NCBI (National Center for Biotechnology Information) подтвердил принадлежность амплифицированных последовательностей к участку генома ВГА VP1/2A генотипа V, ранее выделенному от африканских зелёных мартышек, импортированных из Кении [16].

Частота обнаружения маркёров ВГА-инфекции у обезьян различных видов

Происхождение обезьян	Вид обезьян	Маркёры ВГА						РНК
		IgG		IgM		Ag		
		IgG	ОП ₄₅₀	IgM	ОП ₄₅₀	Ag	ОП ₄₅₀	
Рождённые в Адлерском питомнике	Макаки резусы (<i>Macaca mulatta</i>)	48 / 55* (87,3 ± 4,5)	2,073**	6 / 68 (8,8 ± 3,4)	0,566	10 / 89 (11,2 ± 3,3)	1,036	2 / 47 (4,2 ± 2,9)
	Макаки яванские (<i>Macaca fascicularis</i>)	25 / 32 (78,1 ± 7,3)	1,817	3 / 34 (8,8 ± 4,8)	1,059	2 / 53 (3,8 ± 2,6)	0,496	1 / 19 (5,3 ± 5,1)
	Зелёные мартышки (<i>Chlorocebus aethiops</i>)	н. и.***	н. и.	2 / 19 (10,5 ± 7,0)	1,004	0 / 45 (0)	0	0 / 5 (0)
	Павианы гамадрилы (<i>Papio hamadryas</i>)	36 / 36 (100)	1,572	2 / 53 (3,8 ± 2,6)	0,546	0 / 42 (0)	0	0 / 13 (0)
	Итого...	109 / 123 (88,6 ± 2,8)	1,843	13 / 174 (7,5 ± 2,0)	0,764	12 / 229 (5,2 ± 1,4)	0,946	3 / 84 (3,6 ± 2,0)
Импортированные	Зелёные мартышки (<i>Chlorocebus pygerythrus</i>) (Танзания, 2014 г.)	24 / 38 (63,1 ± 7,8)	1,064	11 / 40 (27,5 ± 7,1)	0,874	11 / 40 (27,5 ± 7,1)	1,995	11 / 40 (27,5 ± 7,1)
	Макаки яванские (<i>Macaca fascicularis</i>) (Вьетнам, 2015 г.)	47 / 52 (90,4 ± 4,1)	1,716	14 / 52 (26,9 ± 6,1)	0,666	3 / 44 (6,8 ± 3,8)	0,539	0 / 10 (0)
	Итого...	71 / 90 (78,9 ± 4,3)	1,390	25 / 92 (27,2 ± 4,7)	0,770	14 / 84 (16,7 ± 4,1)	1,267	11 / 50 (22,0 ± 5,9)

Примечание. * число позитивных / число обследованных (% ± m); ** среднее значение оптической плотности ОП₄₅₀; *** не исследованные. Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Обсуждение

В результате проведённых исследований были охарактеризованы серологические и молекулярно-генетические маркёры ВГА у обезьян Адлерского приматологического центра и импортированных животных из различных регионов мира (Танзания, Вьетнам).

Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте распространения анти-ВГА-IgG как у импортированных животных (78,9%), так и у обезьян, рождённых в питомнике (88,6%). Вместе с тем у импортированных животных маркёры «свежей» ВГА-инфекции (IgM – 27,2%, ВГА-Ag – 16,7%, РНК – 22,0%) обнаруживались достоверно чаще ($p > 0,05$), чем у обезьян, содержащихся в питомнике (IgM – 7,5%, ВГА-Ag – 5,2%, РНК – 3,6%).

Низкая частота показателей острой инфекции у обезьян Адлерского приматологического центра, повидимому, обусловлена тем, что среди обследованных обезьян преобладали особи старше 3 лет, а как показывает практика, почти все обезьяны к 1,5–2 годам являются серопозитивными к ВГА [3].

Выявление маркёров «свежей» ВГА-инфекции у зелёных мартышек из Танзании свидетельствует об их недавнем инфицировании. Вместе с тем позднее взятие материалов для исследования (проб фекалий на 10-й, а проб сывороток – на 23-й день после поступления) не позволяет точно определить источник и место заражения обезьян. Животные могли инфицироваться как в местах их концентрации после отлова, что часто происходит с обезьянами в местах их естественного обитания, так и в Адлерском питомнике, где ВГА постоянно циркулирует среди обезьян различных видов [3].

Высокая частота распространения ВГА IgG (90,4%) и низкая ВГА IgM (11,4%) среди макак яванских из Вьетнама может быть связана с тем, что они были привезены из питомника, в котором, вероятно, как и в Адлерском приматологическом центре, циркулирует ВГА [18].

В ходе исследования нами идентифицировано три изолята от обезьян, родившихся и длительно содержащихся в Адлерском питомнике, а также четыре изолята от зелёных мартышек из Танзании. Молекулярный анализ образцов показал гомологию всех нуклеотидных последовательностей со штаммом AGM-27 (95%), что подтверждает принадлежность выявленных изолятов к генотипу V ВГА [16].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА (1, 2, 4-6, 10, 12-17 см. REFERENCES)

- Лапин Б.А., Джикидзе Э.К., Крылова Р.И., Стасилевич З.К., Яковлева Л.А. *Проблемы инфекционной патологии обезьян*. М.: РАМН; 2004.
- Анджапаридзе А.Г., Каретный Ю.В., Корзая Л.И., Балаян М.С., Титова И.П., Замятина Н.А. Эпизоотия гепатита А среди африканских зелёных мартышек, содержащихся в условиях вивария. *Вопросы вирусологии*. 1989; 34(3): 292-6.
- Анджапаридзе А.Г., Шевцова З.В., Корзая Л.И. Признаки естественной инфекции гепатита А у бурых макак. *Вопросы вирусологии*. 1987; 32(5): 541-4.
- Корзая Л.И., Шевцова З.В., Джелиева З.Н., Крылова Р.И., Белова Е.Г., Чалаян В.Г. Спонтанный и экспериментальный гепатит А у павианов гамадрилов. *Вопросы вирусологии*. 1992; 37(3-4): 187-91.
- Львов Д.К. *Руководство по вирусологии: Вирусы и вирусные инфекции человека и животных*. М.: МИА; 2013.

- Корзая Л.И., Кебурия В.В., Гончарко А.М., Догадов Д.И., Лапин Б.А. Маркеры вирусных инфекций у лабораторных приматов. В кн.: *Материалы второй международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты медицинской приматологии»*. Сочи; 2011: 79–88.

REFERENCES

- Bose M., Bose S., Saikia A., Medhi S., Deka M. Molecular epidemiology of hepatitis A virus infection in Northeast India. *J. Med. Virol.* 2015; 87(7): 1218-24. Doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.24168>
- Gargouri S., Berrajah L.F., Ayadi I., Messedi E., Jallouli H., Hammami A., et al. Epidemiological and clinical analysis of hepatitis virus A infections during three successive outbreaks in Sfax (Tunisia) between 2007 and 2010. *Med. Sante. Trop.* 2016; 26(2): 159-64. Doi: <https://doi.org/10.1684/mst.2015.0491>
- Lapin B.A., Dzhikidze E.K., Krylova R.I., Stasilevich Z.K., Yakovleva L.A. *Problems of Infectious Pathology of Monkeys [Problemy infektsionnoy patologii obez'yan]*. Moscow: RAMN; 2004. (in Russian)
- Kalter S.S., Heberling R.L., Cooke A.W. Viral infections of nonhuman primates. *Lab. Anim. Sci.* 1997; 47(5): 461-8.
- 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: 135-41.
- Purcell R.H., Emerson S.U. Animal models of hepatitis A and E. *ILAR J.* 2001; 42(2): 161-77. Doi: <https://doi.org/10.1093/ilar.42.2.161>
- Andzhaparidze A.G., Karetnyy Yu.V., Korzaya L.I., Balayan M.S., Titova I.P., Zamyatina N.A. Epizootic hepatitis A among African green monkeys kept in a vivarium. *Voprosy virusologii*. 1989; 34(3): 292-6. (in Russian)
- Andzhaparidze A.G., Shevtsova Z.V., Korzaya L.I. Signs of natural infection with hepatitis A in brown macaques (Macaca arctoides). *Voprosy virusologii*. 1987; 32(5): 541-4. (in Russian)
- Korzaya L.I., Shevtsova Z.V., Dzhelieva Z.N., Krylova R.I., Belova E.G., Chalyan V.G. Spontaneous and experimental hepatitis A in Papio hamadryas. *Voprosy virusologii*. 1992; 37(3-4): 187-91. (in Russian)
- Shevtsova Z.V., Lapin B.A., Doroshenko N.V., Krilova R.I., Korzaya L.I., Lomovskaya I.B., et al. Spontaneous and experimental hepatitis A in Old World monkeys. *J. Med. Primatol.* 1988; 17(4): 177-94.
- L'vov D.K. *Virology Guide: Human and Animal Viruses and Viral Infections [Rukovodstvo po virusologii: Virusy i virusnye infektsii cheloveka i zhivotnykh]*. Moscow: MIA; 2013. (in Russian)
- 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. Doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2893.2001.00295.x>
- 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. Doi: <https://doi.org/10.1099/vir.0.19532-0>
- 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): 214-18. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2008.01060>
- Cristina J., Costa-Mattioli M. Genetic variability and molecular evolution of Hepatitis A virus. *Virus. Res.* 2007; 127(2): 151-7. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.01.005>
- 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. Doi: <https://doi.org/10.1111/jmp.12333>
- 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. Doi: <https://doi.org/10.3201/eid2207.151837>
- Korzaya L.I., Keburiya V.V., Goncharko 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 mezhduнародnoy nauchnoy konferentsii «Fundamental'nye i prikladnye aspekty meditsinskoй primatologii»]*. Sochi; 2011: 79–88. (in Russian)

Поступила 13.03.19

Принята в печать 17.07.19