

## ГЕПАТИТ Е, К 40-ЛЕТИЮ ОТКРЫТИЯ ВИРУСА АКАДЕМИКОМ РАМН М.С. БАЛАЯНОМ

М.И. Михайлов<sup>1,2</sup>, К.К. Кюрегян<sup>1,2</sup>, Е.Ю. Малинникова<sup>1,2</sup>, А.Д. Поляков<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

<sup>3</sup> Сколковский территориальный отдел Управления Роспотребнадзора по городу Москве, Москва, Россия

### Hepatitis E, to the 40th anniversary of the discovery of the virus by academician of the RAMS M.S. Balayan

M.I. Mikhailov<sup>1,2</sup>, K.K. Kyuregyan<sup>1,2</sup>, E.Yu. Malinnikova<sup>1,2</sup>, A.D. Polyakov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Skolkovo Territorial Division of the Office of Rospotrebnadzor for the City of Moscow, Moscow, Russia

#### Резюме

В 2021 г. исполняется 40 лет с момента открытия вируса гепатита Е выдающимся отечественным вирусологом, академиком РАМН Михаилом Суреновичем Балаяном. Эта дата явилась поводом вспомнить этого замечательного учёного и человека, провести анализ современного состояния проблемы вирусного гепатита Е, подвести итоги исследований и скорректировать перспективы научных направлений, развитие которых во многом связано с базовыми основами, заложенными М.С. Балаяном.

Научное наследие М.С. Балаяна связано с изучением полиомиелита, гепатита А и гепатита Е. Основным вкладом Михаила Суреновича Балаяна в мировую науку явилось открытие вируса гепатита Е. Это, прежде всего, связано со значимостью полученных результатов и высокой нравственной оценкой опыта по самозаражению гепатитом Е.

В работе представлены данные по изучению вирусологии, эпидемиологии, клиники, диагностики и профилактики гепатита Е. Рассмотрены основные концепции и направления изучения гепатита Е.

**Ключевые слова:** М.С. Балаян, вирус гепатита Е, внепеченочные проявления, хронический гепатит Е, эпидемиология, зооноз.

В 2021 г. исполняется 40 лет с открытия вируса гепатита Е (ВГЕ) выдающимся отечественным вирусологом, академиком РАМН Михаилом Суреновичем Балаяном (рис.). Эта дата является поводом ещё раз вспомнить этого замечательного учёного и человека, провести анализ современного состояния проблемы вирусного гепатита Е, подвести итоги исследований и скорректировать перспективы научных направлений, развитие которых во многом связано с базовыми основами, заложенными М.С. Балаяном.

#### Abstract

2021 marks the 40th anniversary of the discovery of the hepatitis E virus by an outstanding Russian virologist, academician of the Russian Academy of Medical Sciences Mikhail Surenovich Balayan. This date is an occasion to remember this remarkable scientist and person, to analyze the current state of the problem of viral hepatitis E, to sum up the research results and to correct the prospects of scientific directions, the development of which is largely related to the basic foundations laid by M.S. Balayan.

The scientific heritage of M.S. Balayan is associated with the study of poliomyelitis, hepatitis A and hepatitis E. The main contribution of Mikhail Surenovich Balayan to world science was the discovery of the hepatitis E virus. This is, in first place, associated with the significance of the results obtained and the high moral value of the experimental self-infection with hepatitis E.

The paper presents data on the study of virology, epidemiology, clinical course, diagnosis and prevention of hepatitis E. The main concepts and directions of studying hepatitis E are overviewed.

**Key words:** M.S. Balayan, hepatitis E virus, extrahepatic manifestations, chronic hepatitis E, epidemiology, zoonosis.

М.С. Балаян родился в г. Москве, где окончил 1-й Московский медицинский институт и в 1960 г. поступил в аспирантуру Института полиомиелита РАМН СССР. Вся его дальнейшая научная деятельность была неразрывно связана с Институтом полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН.

Научное наследие М.С. Балаяна можно разделить на три части, связанные с изучением социально-значимых инфекций: полиомиелита, гепатита А и гепатита Е.

### Исследование полиомиелита

М.С. Балаяном была сформулирована концепция штаммовых вариаций полиовируса, в которой нашли отражение многие важные закономерности поведения вируса в организме, дано объяснение некоторых патогенетических и иммунологических процессов, высказана гипотеза об эволюции диких штаммов полиовируса, сохраняющихся в циркуляции после формирования крупных иммунных контингентов в результате массовой вакцинации.

### Исследование гепатита А

В 1970 – 1980-е гг. проблема гепатита А для здравоохранения СССР стояла чрезвычайно остро. Это было связано с огромной заболеваемостью среди населения всей страны и прежде всего Среднеазиатских республик, где показатели достигали несколько сотен на 100 тыс. человек. Необходимо отметить, что проблема гепатита А до сих пор остаётся актуальной и для современной России.

Под руководством М.С. Балаяна были разработаны препараты для диагностики гепатита А. Проведение работ по изучению вируса гепатита А и патогенеза вызываемой инфекции позволило получить фундаментальные знания, особенно в понимании взаимосвязи вируса с клеткой. Именно полученные М.С. Балаяном результаты дали возможность решить считавшуюся в то время неразрешимой задачу по культивированию вируса гепатита А. Эти результаты легли в основу создания технологии по производству вакцины, которая до сих пор выпускается на «Векторе» в Новосибирске.

В конце 1980-х гг. М.С. Балаян предсказал развитие эпидемического процесса в России [1]. Уменьшение числа случаев гепатита А связано с цикличностью эпидемиологического процесса, разобщением населения (уменьшением числа детских учреждений, ликвидацией пионерских лагерей, студенческих отрядов, сокращением потока выезжающих отдыхать на юг), что привело к уменьшению числа лиц, иммунных к вирусу гепатита А (т.е. скрыто перенёсших инфекцию). Все то, что определяет мнимое благополучие по гепатиту А, чревато крупными вспышками с вовлечением сотен и даже тысяч человек. Подтверждением этого служат вспышки, зарегистрированные в городах Нижний Новгород, Ржев и Москва.

М.С. Балаян неоднократно предлагал ввести вакцинацию против гепатита А в Национальный календарь профилактических прививок. К сожалению, это не сделано до сих пор.

Подтверждением значимости этой программы могут быть данные, полученные нами в Республике Тыва [2]. В 2012 г. одновременно были вакцинированы все дети с 3 до 8 лет (около 40 тысяч чело-



Рис. Академик РАМН Балаян Михаил Суменович (11.05.1933 г. – 05.11.2000 г.)

век). В последующие два года произошло резкое снижение заболеваемости гепатитом А не только среди детей и подростков, но и среди всего населения Республики Тыва. Если ранее регистрировалась заболеваемость на уровне 300 – 400 случаев на 100 тыс. населения, то начиная с 2016 г. случаи гепатита А не регистрируются. Сегодня очевидно, что нет альтернативы массовой вакцинации, которую предлагал М.С. Балаян.

### Исследование гепатита Е

Открытие новых вирусов, ответственных за развитие социально значимых инфекционных заболеваний, является ключевым моментом в изучении этиологии заболеваний, диагностике, разработке лекарственных и профилактических средств. Так, Нобелевская премия 2020 г. присвоена исследователям за открытие вируса гепатита С. Основным вкладом Михаила Суменовича Балаяна в мировую науку явилось открытие вируса гепатита Е (ВГЕ). Это, прежде всего, связано со значимостью полученных результатов и высокой нравственной оценкой опыта по самозаражению гепатитом Е, проведенного Михаилом Суменовичем [3].

Предтечей этого открытия стали: описание Мухаммадом Куру вспышки ранее неизвестного гепа-

тита в Кашмире и начало войны в Афганистане, где среди советских военнослужащих стали регистрировать случаи гепатита, при котором отсутствовали серологические маркеры гепатитов А и В. М.С. Балаян заразил себя материалом, собранным от военнослужащих, воевавших в Афганистане и болеющих неизвестным гепатитом. Команда исследователей (М.С. Балаян, А.Г. Анджапаридзе, С.С. Савинская, В.Ф. Полещук и Е.С. Кетиладзе) обнаружила новый вирус и описала эту инфекцию.

Открытие ВГЕ позволило охарактеризовать этот возбудитель и разработать методы его выявления [4]. Первоначально казалось, что вирус является единственным членом рода *Hepevirus*, семейства *Hepeviridae*. Обнаружение вирусов, подобных ВГЕ человека, у млекопитающих, птиц и рыб привело к выделению двух родов и пяти видов в семействе *Hepeviridae*, обнаружению 8 генотипов вируса, нескольких десятков субтипов и значительного количества вариантов вируса. Дальнейшие исследования установили широкое и повсеместное распространение ВГЕ в природе. Обнаружено, что на эндемичных территориях мира причиной заболевания является вирус 1 и 2 генотипа, а на неэндемичных территориях — вирус 3-го (Европа, Северная Америка, Австралия) и 4-го генотипов (Юго-Восточная Азия).

Сегодня общепризнан факт, что существует два принципиально различных варианта гепатита Е [5]. Первый из них связан с 1 и 2 генотипами вируса и является антропонозом. Второй вариант, зооантропоноз, вызывается 3 и 4 генотипами. Изучение особенностей клинических проявлений инфекции в зависимости от генотипа возбудителя продемонстрировало, что тяжёлый гепатит чаще связан с 4-м генотипом вируса. Исследования, проведённые нами среди жителей Российской Федерации, позволили установить, что практически все завозные случаи гепатита Е в нашей стране вызываются 3-м генотипом вируса. Нашей группой (лаборатория вирусных гепатитов Института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова) совместно с профессором Е.В. Эсауленко описаны: случаи заноса 1-го генотипа (вспышка гепатита Е, зарегистрированная в Санкт-Петербурге среди индийских моряков, прибывших на учёбу) [6]; завоз 4-го генотипа, импортированного из Франции (о. Корсика) отечественным туристом [7] и из Вьетнама с поступившими в Институт приматологии (г. Сочи) обезьянами (работа выполнена совместно с Д.И. Догадовым и профессором Л.И. Корзая) [8]. При этом впервые установлено, что яванские макаки (*Macaca fascicularis*) могут являться резервуаром ВГЕ генотипа 4, устойчивая циркуляция данного генотипа вируса среди этого вида обезьян подтверждена данными филогенетического анализа с временной шкалой.

Одним из принципиально важных вопросов в изучении гепатита Е остаётся вопрос о времени и путях распространения этого вируса. Проведённый нами филогенетический анализ с временной шкалой позволил установить, что 3 генотип ВГЕ возник около 300 лет назад в Юго-Восточной Азии. В период Первой мировой войны он был занесён в Западную Европу, где быстро стал распространяться в европейских странах, включая Великобританию. В 1950-е гг. один из штаммов 3 генотипа ВГЕ попадает в Прибалтику. И уже в 1970-е гг. произошли первые заносы ВГЕ 3 генотипа на территорию Российской Федерации; это были западно-европейские штаммы. В 1990-е гг. происходит множество заносов 3 генотипа ВГЕ на территорию Российской Федерации, и к началу 2000-х гг. вирус широко распространяется на европейской части Российской Федерации. Штамм ВГЕ, который мы выявляли в 2010-х гг. на Дальнем Востоке, имеет прибалтийские корни [5].

По данным ВОЗ, в мире ежегодно происходит более 20 миллионов случаев инфицирования ВГЕ, из которых 3,3 миллиона случаев имеют симптоматическое течение [9]. В 2015 г. от гепатита Е умерло приблизительно 44 000 человек (что составляет 3,3% совокупной смертности от всех типов вирусного гепатита). Регистрируется как спорадическая, так и вспышечная заболеваемость. Вспышки гепатита Е в большинстве случаев регистрируются в Юго-Восточной и Средней Азии, Африке с вовлечением в них большого числа людей и высокой летальностью среди беременных женщин. Нашей группой зарегистрирована первая в мире вспышка гепатита Е, ассоциированная с ВГЕ 3-го генотипа (г. Ковров, 2008 г.), предположительно с водным путём передачи возбудителя [10].

На протяжении первых 20 лет после открытия возбудителя гепатит Е рассматривали прежде всего как региональную инфекцию. Ситуация изменилась, когда появились данные о частоте обнаружения антител к ВГЕ (анти-ВГЕ) среди «здорового» населения и официальной регистрации случаев заболевания гепатита Е в неэндемичных регионах мира, что повысило интерес к этой инфекции как общемировой проблеме здравоохранения. В Российской Федерации официальная регистрация была начата с 2013 г. В 2019 г. заболеваемость гепатитом Е составила 0,12 на 100 тыс. населения (182 случая). Следует отметить, что доля случаев гепатита Е в структуре заболеваемости острыми вирусными гепатитами постоянно возрастает (с 1,2% в 2016 г. до 2,7% в 2019 г.). В отличие от России, в некоторых странах Европы (например, в Великобритании и Германии) регистрируется до 50 тысяч случаев острого гепатита Е в год.

М.С. Балаян обратил внимание на следующее явление, характерное для ГЕ в странах с умеренным климатом — значительный процент выявляе-

ния анти-ВГЕ, что свидетельствует о встрече с вирусом среди «здорового» населения при практически полном отсутствии регистрируемых случаев гепатита Е. Это положение было определено как «Парадокс Балаяна» [11].

В проведенном нашей лабораторией исследовании по определению распространенности анти-ВГЕ получены следующие результаты. Обследовано более 6 тысяч человек в Московской, Свердловской, Саратовской, Ростовской областях, Республиках Тыва и Якутия, процент серопозитивных лиц колебался от 2,1% до 7,5%. Максимальная частота выявления анти-ВГЕ регистрировалась в старших возрастных группах (свыше 60 лет) и достигала 28%. Эти данные свидетельствуют о скрытом и широком распространении ВГЕ-инфекции в России.

В настоящее время в эпидемиологии складывается представление о существовании так называемых «территорий — анклавов по гепатиту Е». Такой анклав был описан французскими исследователями на территории юго-востока Франции, включая остров Корсика [12]. Этот анклав характеризуется повышенной заболеваемостью гепатитом Е и высоким уровнем выявления антител среди местного населения. Подобная ситуация регистрируется в нашей стране в Белгородской области. Нами совместно с Управлением Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Белгородской области (к.м.н. А.Д. Поляков) проведено изучение гепатита Е в этой области [13]. Гепатит Е в данном регионе характеризуется повышенной заболеваемостью (например, в 2011 г. было зарегистрировано 88 случаев гепатита Е). Частота выявления анти-ВГЕ среди жителей области колеблется от 4,6% до 28,7% в различных возрастных группах и от 8% до 20% в отдельных районах, что значительно превышает аналогичные показатели по России.

Понимание клиники гепатита Е также претерпело значительное изменение. Оказалось, что, помимо острого гепатита Е, инфекция может иметь хроническое течение (выявление РНК ВГЕ более 6 месяцев) и заканчиваться развитием цирроза и первичного рака печени.

Сегодня установлено, что хронический гепатит Е чаще всего возникает у людей с ослабленным иммунным статусом: после трансплантации солидных органов, при применении сильных иммуносупрессивных препаратов; больных с онкологическими заболеваниями и ВИЧ-инфекцией [14]. В наших исследованиях удалось зарегистрировать случай хронического гепатита Е, возникший на фоне лимфомы Беркитта. РНК ВГЕ выявляли в сыворотке крови и фекалиях (срок наблюдения около 1,5 лет) без наличия анти-ВГЕ.

Особое внимание уделено клиническим проявлениям гепатита Е в странах с умеренным климатом, в том числе в России [15]. Изучение гепатита Е,

проведенное нашей группой (д.м.н. Е.А. Малиникова) более чем у 150 больных, установило клиническое разнообразие этой инфекции. В большинстве случаев инфекция проходит бессимптомно и заканчивается выздоровлением, но у некоторых больных заболевание может иметь летальный исход. Представляют интерес регистрируемые внепеченочные проявления гепатита Е [16]. К ним относятся менингит, тиреоидит, невралгическая амиотрофия, криоглобулинемия, миокардит, миалгия, синдром Гийена — Барре. До сих пор отсутствует окончательное объяснение возникновения внепеченочных проявлений гепатита Е. При этом несомненный интерес представляют данные о внепеченочной репликации вируса: в клетках костного мозга, нервной ткани, клетках поджелудочной железы и почек.

Одним из основных вопросов эпидемиологии гепатита Е является вопрос об источнике вируса. Считается, что передача ВГЕ непосредственно от человека к человеку реализуется крайне редко. Высказанное М.С. Балаяном предположение о наличии резервуара вируса в природе у животных в дальнейшем было подтверждено. Это способствовало признанию того, что гепатит Е является зоонозом. Изучение циркуляции ВГЕ у животных стало одним из наиболее актуальных.

Нами изучено генетическое разнообразие ВГЕ на территории РФ для установления взаимосвязи между вариантами вируса, выделенными от разных видов хозяев [17]. Все циркулирующие на территории РФ штаммы вируса гепатита Е относятся к генотипу 3. Большинство российских штаммов ВГЕ генотипа 3 образуют группы, характерные для каждого из обследованных регионов (Архангельская, Белгородская, Владимирская, Калининградская, Саратовская, Свердловская области, Хабаровский край). Последовательности, выделенные в одном и том же регионе от людей и от свиней, группируются вместе, что подтверждает зоонозную природу инфекции у человека. Многолетний мониторинг вируса гепатита Е на одной свиноферме продемонстрировал устойчивую циркуляцию одного варианта ВГЕ генотипа 3 в течение 5 лет. Последовательности, выявленные в сточных водах свиноферм, оказались идентичными последовательностям, выделенным от животных на этих же фермах, и близкими к геноизоляторам ВГЕ генотипа 3, полученным от заболевших людей в том же регионе России.

Помимо домашних свиней и кабанов, которые, вероятно, являются основным резервуаром ВГЕ, представляют интерес и другие животные. При проведении совместных исследований с белорусскими учёными (профессор С.В. Жаворонок) установлена высокая частота обнаружения РНК ВГЕ среди кроликов с ферм России и Белоруссии (8% и 16,5% соответственно) [18]. Во Франции зарегистрированы случаи заражения гепатитом Е

при употреблении мяса кроликов [19]. Кроме того, выявлен мозаичный штамм ВГЕ, основанный на рекомбинации вирусов кролика и человека [20].

Сегодня, когда в самом разгаре пандемия коронавирусной инфекции, причиной которой стал переход вируса от животных к человеку, вопросы преодоления межвидового барьера крайне актуальны. В этом плане данные о новом зоонозном источнике ВГЕ (крысы) представляют особый интерес. Этот вирус циркулирует у крыс в Европе, Азии и Северной Америке. Исследование, проведенное в Гонконге [21], выявило острую и хроническую формы инфекции как у иммунокомпетентных, так и у иммунокомпрометированных пациентов. Описаны внепеченочные проявления: у одного пациента развился менингоэнцефалит с летальным исходом, причём РНК ВГЕ была обнаружена в спинномозговой жидкости.

Нашей группой совместно с сотрудниками Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова (к.м.н. И. Гордейчук) разработан и испытан прототипный вариант рекомбинантной вакцины против гепатита Е, основанный на капсидном белке ВГЕ, экспрессируемом в *E.coli* [22]. Изучение иммуногенных и протективных свойств кандидатной вакцины на приматах (мармозета обыкновенная, *Callithrix jacchus*) продемонстрировали выработку высоких титров анти-ВГЕ (при этом уровень антител к ВГЕ оставался стабильным в течение двухлетнего периода наблюдения) и защиту от экспериментального заражения гомологичными и гетерологичными генотипами ВГЕ.

Таким образом, открытие вируса гепатита Е, сделанное Михаилом Суреновичем Балаяном, стало основой практической диагностики, лечения и профилактики не только в нашей стране, но и в мире. Кроме того, результаты изучения как самого вируса, так и инфекции, которую он вызывает, позволили обогатить фундаментальные знания по вирусологии, клинике и эпидемиологии.

Исходя из мирового значения сделанного открытия, считаем необходимым проведение работ по увековечиванию памяти академика М.С. Балаяна.

К 80-летию со дня рождения академика РАМН Михаила Суреновича Балаяна общество «Гепатит-Инфо» учредило памятную медаль, которая ежегодно решением международного комитета вручается российским и иностранным учёным за вклад в изучение гепатита Е [23].

В октябре 2021 г. планируется проведение XIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Вирусные гепатиты — достижения и новые перспективы», в рамках которой будет проведён международный симпозиум «Гепатит Е — к 40-летию открытия вируса академиком РАМН М.С. Балаяном».

## Литература

1. Покровский, В.И. Эволюция инфекционных болезней в XX веке / В.И. Покровский, Г.Г. Онищенко, Б.Л. Черкасский. — М.: Медицина, 2003. — 664 с.
2. Кюрегян, К.К. Новая стратегия вакцинопрофилактики гепатита А в регионе с высокой заболеваемостью / К.К. Кюрегян [и др.] // Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова РАМН. Медицинская вирусология. — 2015. — Т. 29. № 2. — С. 118.
3. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky DM, Suvinov AP, et al. Evidence for a virus in Non-A, Non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983; 20:23–31.
4. Yin X, Feng Z. Hepatitis E Virus Entry. *Viruses*. 2019; Sep 20;11(10):883.
5. Карлсен, А.А. Филодинамика и эволюционная история генотипа 3 вируса гепатита Е в Российской Федерации / А.А. Карлсен [и др.] // Молекулярная диагностика 2017. Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. — 2017. — С. 60.
6. Эсауленко, Е.В. Спорадические и групповые завозные случаи гепатита Е в Санкт-Петербурге / Е.В. Эсауленко [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2013. — № 1. — С. 38–41.
7. Михайлов, М.И. Случай завоза вируса гепатита Е 4 генотипа в Россию / М.И. Михайлов [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2016. — № 3. — С. 64–69.
8. Dogadov DI, Korzaya LI, Kyuregyan KK, Karlsen AA, Kichatova VS, Potemkin IA, Goncharenko AM, Mikhailov MI, Lapin BA. Natural infection of captive cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) with hepatitis E virus genotype 4. *Archives of Virology*. 2019; 164(10):2515-2518.
9. WHO Hepatitis E virus. <https://www.who.int/immunization/diseases/hepatitisE/en/>
10. Михайлов, М.И. Групповая заболеваемость гепатитом Е в г. Коврове Владимирской области (Предварительное сообщение) / М.И. Михайлов [и др.] // Сб. Медицинская вирусология. — 2009. — № 26. — С. 239–245.
11. Михайлов, М.И. Парадокс Балаяна / М.И. Михайлов [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2019. — № 1. — С. 80–85.
12. Capai L, Hozé N, Chiaroni J, Gross S, Djoudi R, Charrel R et al. Seroprevalence of hepatitis E virus among blood donors on Corsica, France, 2017. *Euro Surveill*. 2020 Feb;25(5):1900336.
13. Кюрегян, К.К. Белгородская область — эндемичный по гепатиту Е регион / К.К. Кюрегян [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2019. — Т. 64, № 6. — С. 274–280.
14. Thakur V, Ratho RK, Kumar S, Saxena SK, Bora I, Thakur P. Viral Hepatitis E and Chronicity: A Growing Public Health Concern. *Front Microbiol*. 2020 Sep 29;11:577339.
15. Малинникова, Е.Ю. Характеристика клинического течения автохтонного гепатита Е в центральном регионе России / Е.Ю. Малинникова, В.Г. Коптюг, М.И. Михайлов // Журнал инфектологии. — 2013. — Т. 5, № 3. — С. 56–60.
16. Bazerbachi F, Haffar S, Garg SK, Lake JR. Extra-hepatic manifestations associated with hepatitis E virus infection: a comprehensive review of the literature. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2016 Feb;4(1):1-15.
17. Михайлов, М.И. Молекулярная эпидемиология и диагностика гепатита Е / М.И. Михайлов, Е.Ю. Малинникова, К.К. Кюрегян // Молекулярная диагностика 2017. Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. — 2017. — С. 68–69.
18. Жаворонок, С.В. Автохтонный гепатит Е (эпидемиология в группах риска, диагностика, клиника), распростра-

нение у животных в Республике Беларусь / С.В. Жаворонок [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2017. — № 5. — С. 22.

19. Kamar N, Izopet J, Pavio N, Aggarwal R, Labrique A, Wedemeyer H, Dalton HR. Hepatitis E virus infection. Rev Dis Primers. 2017 Nov 16;3:17086.

20. Luk K-C, Collier KE, Dawson GJ, Cloherty GA Identification of a putative novel genotype 3/rabbit hepatitis E virus (HEV) recombinant. PLoS ONE, (2018),13(9): e0203618.

21. Sridhar S, Yip C, Wu S, Cai J, Zhang A, Leung K, et al. Rat Hepatitis E Virus as Cause of Persistent Hepatitis after Liver Transplant. Emerg Infect Dis. 2018;24(12):2241-2250.

22. Гуляев, С.Л. Изучение иммуногенности прототипного вакцинного препарата против гепатита E / С.Л. Гуляев [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2017. — № 3. — С. 35 — 43.

23. Список учёных, награждённых медалью М.С. Балаяна. — www.гепатитинфо.рф

### References

1. Pokrovsky VI, Onishchenko GG, Cherkassky BL. Evolution of infectious diseases in the 20th century. Moscow; 2007. (in Russian)

2. Kyuregyan KK, Saryglar AA, Oorzhak ND, Kozhanova TV, Lopatuhina MA, Il'chenko LYu, Mikhailov MI. Trudy Instituta poliomiелита i virusnyh encefalитov imeni M.P. Chumakova RAMN. Medicinskaya virusologiya. 2015;29(2): 118. (in Russian)

3. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky DM, Suvinov AP, et al. Evidence for a virus in Non-A, Non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. Intervirology 1983; 20:23 — 31.

4. Yin X, Feng Z. Hepatitis E Virus Entry. Viruses. 2019; Sep 20;11(10):883.

5. Karlsen AA, Solonin SA, Potemkin IA, Isaeva OV, Lukashev AN, Kyuregyan KK, Mikhailov MI. Molekulyarnaya diagnostika 2017. Сbornik trudov 9th Vserossiyskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem. 2017:60. (in Russian)

6. Esaulenko EV, Malinnikova EYu, Peradze HD, Yakovlev AA, Mikhailov MI. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2013; 1:38-41. (in Russian)

7. Mikhailov MI, Malinnikova EYu, Kyuregyan KK, Isaeva OV. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2016;3:64-69. (in Russian)

8. Dogadov DI, Korzaya LI, Kyuregyan KK, Karlsen AA, Kichatova VS, Potemkin IA, Goncharenko AM, Mikhailov MI, Lapin BA. Natural infection of captive cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) with hepatitis E virus genotype 4. Archives of Virology. 2019; 164(10):2515-2518.

9. WHO Hepatitis E virus. <https://www.who.int/immunization/diseases/hepatitisE/en/>

10. Mikhailov MI, Malinnikova EYu, Kyuregyan KK et al. Trudy Instituta poliomiелита i virusnyh encefalитov imeni M.P. Chumakova RAMN. Medicinskaya virusologiya. 2009; 26:239 — 45. (in Russian)

11. Mikhailov MI, Malinnikova EYu, Kyuregyan KK, Potemkin IA, Alsalikh ND, Isaeva OV, Karlsen AA, Kichatova VS, Polyakov AD. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2019; 1:80-85. (in Russian)

12. Capai L, Hozé N, Chiaroni J, Gross S, Djoudi R, Charrel R et al. Seroprevalence of hepatitis E virus among blood donors on Corsica, France, 2017. Euro Surveill. 2020 Feb;25(5):1900336.

13. Kyuregyan KK, Polyakov AD, Potemkin IA, Karlsen AA, Isaeva OV, Lopatukhina MA et al. Voprosy virusologii. 2019; 64(6):274-280. (in Russian)

14. Thakur V, Ratho RK, Kumar S, Saxena SK, Bora I, Thakur P. Viral Hepatitis E and Chronicity: A Growing Public Health Concern. Front Microbiol. 2020 Sep 29;11:577339.

15. Malinnikova EYu, Koptyug VG, Mikhailov MI. Zhurnal infektologii. 2013; 5(3):56-60. (in Russian)

16. Bazerbachi F, Haffar S, Garg SK, Lake JR. Extra-hepatic manifestations associated with hepatitis E virus infection: a comprehensive review of the literature. Gastroenterol Rep (Oxf). 2016 Feb;4(1):1-15.

17. Mikhailov MI, Malinnikova EYu, Kyuregyan KK. Molekulyarnaya diagnostika 2017. Сbornik trudov 9th Vserossiyskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem. 2017:68-69. (in Russian)

18. Zhavoronok SV, Arabey AA, Yagovdik-Telezhnaya EN, Znovets TV, Kyuregyan KK, Mikhailov MI et al. Infekciya i immunitet. 2017; S:22. (in Russian)

19. Kamar N, Izopet J, Pavio N, Aggarwal R, Labrique A, Wedemeyer H, Dalton HR. Hepatitis E virus infection. Rev Dis Primers. 2017 Nov 16;3:17086.

20. Luk K-C, Collier KE, Dawson GJ, Cloherty GA Identification of a putative novel genotype 3/rabbit hepatitis E virus (HEV) recombinant. PLoS ONE, (2018),13(9): e0203618.

21. Sridhar S, Yip C, Wu S, Cai J, Zhang A, Leung K, et al. Rat Hepatitis E Virus as Cause of Persistent Hepatitis after Liver Transplant. Emerg Infect Dis. 2018;24(12):2241-2250.

22. Gulyaev SL, Lyashenko AA, Chumakov AM, Sorokin AA, Gordeichuk IV, Potemkin IA, Isaeva OV, Kyuregyan KK, Mikhailov MI. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2017. № 3. С. 35-43. (in Russian)

23. List of scientists awarded the medal of M.S. Balayan. www.гепатитинфо.рф

### Авторский коллектив:

*Михайлов Михаил Иванович* — руководитель лаборатории вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, научный руководитель Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: + 7-926-876-19-46, e-mail: michmich2@yandex.ru

*Кюрегян Карен Каренович* — ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, заведующий отделом вирусных гепатитов Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., профессор РАН; тел.: + 7-926-081-16-70, e-mail: karen-kyuregyan@yandex.ru

*Малинникова Елена Юрьевна* — ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, заведующая кафедрой вирусологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., тел.: + 7-977-516-52-77, e-mail: malinacgb@mail.ru

*Поляков Андрей Дмитриевич* — начальник Сколковского территориального отдела Управления Роспотребнадзора по городу Москве, к.м.н.; тел.: + 7-960-620-20-10, e-mail: postoscol@mail.ru