

С.А. Чупин, Е.В. Чернышова, А.Е. Метлин

## Генетическая характеристика полевых изолятов вируса бешенства, выявленных на территории Российской Федерации в период 2008–2011 гг.

ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных», 600901, г. Владимир

Была определена нуклеотидная последовательность фрагмента гена N63 полевых изолятов вируса бешенства, выявленных в период 2008–2011 гг. в различных регионах Российской Федерации. Сравнение с ранее изученными изолятами и штаммами показало, что вновь выявленные изоляты можно отнести к 5 ранее описанным филогенетическим группам: Арктической, Центральной Российской, Евразийской, Северной Европейской и Кавказской. Изоляты Арктической группы, выделенные в Республике Коми, идентичны ранее описанному штамму вируса бешенства из Якутии. Это первый подтвержденный случай обнаружения вирусов бешенства Арктической группы в европейской части России.

Ключевые слова: вирус бешенства, филогенетический анализ

### Genetic Characterization of the Rabies Virus Field Isolates Detected in Russian Federation within the Period 2008-2011

S. A. Chupin, E. V. Chernyshova, A. E. Metlin

Federal Center for Animal Health, 600901, Vladimir, Russia

Sixty-three gene N fragments of rabies virus field isolates detected within the period 2008-2011 in different regions of Russian Federation were sequenced. The comparison with previously tested isolates and strains has shown that newly isolated isolates can be placed into five previously described phylogenetic groups: Arctic group, Central Russian group, Eurasian group, Northern European group, and Caucasian group. The Arctic group isolates detected in Komi republic were identical to previously described rabies virus strain from Yakutia. This is the first reliable case of detecting Arctic group rabies virus in European part of Russia.

Key words: rabies virus, phylogenetic analysis

#### Введение

В большинстве регионов России эпизоотическая ситуация по бешенству остается напряженной. На протяжении последних нескольких лет увеличилось число случаев заболевания среди диких животных, домашних плотоядных и сельскохозяйственных животных. Так, в 2010 г. были зарегистрированы 3923 вспышки заболевания [2]. Несмотря на это, к настоящему времени полная картина генетических особенностей отечественных изолятов вируса бешенства отсутствует. Ранее российские изоляты из некоторых регионов были охарактеризованы по гену N И.В. Кузьминым [8, 9] и А.Е. Метлиным [12]. В данной работе анализируются фрагменты гена N63 российских изолятов вируса бешенства из разных регионов страны и сравниваются с ранее выявленными на территории Российской Федерации изолятами и штаммами.

#### Материалы и методы

В работе использован патологический материал (головной мозг) от животных с подозрением на бешенство, поступающий на исследование в лабораторию бешенства Федерального центра охраны здоровья животных (ФГБУ ВНИИЗЖ, г. Владимир) из региональных лабораторий Российской Федерации. Для сравнительного анализа использовали нуклеотидные последовательности гена N штаммов вируса бешенства из базы данных GenBank ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)).

Характеристика всех штаммов и изолятов вируса бешенства, применявшихся в работе, дана в таблице.

Выделение РНК, синтез кДНК и ПЦР-фрагмента гена N осуществляли, как описано ранее [11].

Полученные ампликоны секвенировали с применением праймеров, которые использовались в ПЦР, и набора BigDye Terminator Cycle Sequencing kit ("Applied Biosystems", США) на капиллярном ДНК-секвенаторе ABI Prism 3100 ("Applied Biosystems", США). Анализ и выравнивание нуклеотидных последовательностей проводили с использованием пакета программ BioEdit version 7.0.5.2. Филогенетический анализ выполняли с помощью алгоритма neighbor-joining (NJ), встроенного в программу MEGA 3.1 [7]. Для оценки достоверности топологии филогенетического дерева был проведен bootstrap-анализ с привлечением 1000 псевдореplik.

#### Результаты и обсуждение

При секвенировании ампликонов, полученных в ПЦР, были определены 63 нуклеотидных последовательности фрагмента гена N изолятов вируса бешенства длиной 334 нуклеотида (положение в гене N: 582-915).

На рис. 1 представлено древо, отражающее филогенетические отношения штаммов и изолятов вируса бешенства, выделенных в разное время на территории Российской Федерации и ближнего зарубежья.

Анализ древа позволил отнести все исследован-

Контактная информация:

Чупин Сергей Александрович, канд. биол. наук; e-mail: [chupinsergei@yahoo.com](mailto:chupinsergei@yahoo.com).

**Характеристика изолятов и штаммов вируса бешенства, использованных в работе**

Изолят/ штамм	Регион	Хозяин	Источник данных	Номер доступа в GenBank	Изолят/ штамм	Регион	Хозяин	Источник данных	Номер доступа в GenBank
48/2005	Республика Башкирия	Кошка	[11]	DQ462433	24/2009	Ленинградская область	Енотовидная собака	Данное исследование	JQ434303
40/2005	То же	Рысь	[11]	DQ462431	25/2009	То же	То же	То же	JQ434305
51/2005	" "	Собака	[11]	DQ462434	595/2009	Московская область	Лиса	" "	JQ434342
41/2005	" "	Корова	[11]	DQ462432	705/2009	То же	"	" "	JQ434346
1132/2009	Белгородская область	Лиса	Данное исследование	JQ434351	821/2009	" "	Енотовидная собака	" "	JQ434347
1133/2009	То же	"	То же	JQ434352	1552/2008	Нижегородская область	Коза	" "	JQ434360
1139/2009	" "	"	" "	JQ434353	1564/2008	То же	Лиса	" "	JQ434361
RV1589	" "	Кошка	[8]	AY352456	104/2009	" "	"	" "	JQ434308
33/2002	" "	Собака	[11]	AY705419	110/2009	" "	"	" "	JQ434309
23/2002	" "	Лиса	[11]	AY705417	111/2009	" "	Собака	" "	JQ434310
41/2002	" "	Свинья	[11]	AY705420	217/2009	" "	Лиса	" "	JQ434318
355/2010	Брянская область	Волк	Данное исследование	JQ434337	218/2009	" "	"	" "	JQ434319
364/2010	То же	Лиса	То же	JQ434338	219/2009	" "	"	" "	JQ434320
365/2010	" "	"	" "	JQ434339	220/2009	" "	"	" "	JQ434321
369/2010	" "	Собака	" "	JQ434340	221/2009	" "	"	" "	JQ434322
RV262	" "	Лиса	[8]	AY352457	222/2009	" "	"	" "	JQ434323
33/2005	" "	"	[11]	DQ462429	223/2009	" "	"	" "	JQ434324
83/2011	Республика Бурятия	Корова	Данное исследование	JQ434307	224/2009	" "	"	" "	JQ434325
125/2009	Владимирская область	Лиса	То же	JQ434312	225/2009	" "	"	" "	JQ434326
612/2009	То же	"	" "	JQ434343	226/2009	" "	"	" "	JQ434327
613/2009	" "	Собака	" "	JQ434344	227/2009	" "	"	" "	JQ434328
696/2009	" "	Лиса	" "	JQ434345	228/2009	" "	"	" "	JQ434329
211/2010	" "	Корова	" "	JQ434315	229/2009	" "	"	" "	JQ434330
244/2010	" "	"	" "	JQ434334	230/2009	" "	"	" "	JQ434331
2070f	Волгоградская область	Лиса	[8]	AY352484	231/2009	" "	"	" "	JQ434332
2072f	То же	"	[8]	AY352485	232/2009	" "	"	" "	JQ434333
899/2009	Воронежская область	"	Данное исследование	JQ434348	339/2009	" "	Собака	" "	JQ434335
1/2002	То же	"	[11]	AY705407	343/2009	" "	"	" "	JQ434336
552/2010	Калининградская область	"	Данное исследование	JQ434341	985/2009	" "	Лиса	" "	JQ434349
1410/2008	Республика Коми	Северный олень	То же	JQ434358	990/2009	" "	"	" "	JQ434350
1411/2008	То же	То же	"	JQ434359	8/2010	" "	Кошка	" "	JQ434300
1350/2008	Краснодарский край	Собака	"	JQ434354	213/2010	" "	Собака	" "	JQ434316
1352/2008	То же	"	"	JQ434355	20/2002	" "	Лиса	[11]	AY702677
1353/2008	" "	"	"	JQ434356	623/2003	" "	Собака	[11]	AY705425
1356/2008	" "	"	"	JQ434357	184/2009	Новгородская область	Енотовидная собака	Данное исследование	JQ434314
1305f	" "	Лиса	[8]	AY352461	647/2003	Новосибирская область	Лиса	[11]	AY705423
10/2005	" "	"	[11]	DQ462422	RVHN	То же	Человек	[8]	AY353865
18/2005	" "	Собака	[11]	DQ462424	RV257	Омская область	Лиса	[8]	AY352464
RVHK	Красноярский край	Человек	[8]	AY352462	3665f	То же	"	[8]	AY352466
					RV260	" "	"	[8]	AY352465
					3683c	" "	Корсак	[8]	AY352468
					3678c	" "	"	[8]	AY352468
					RV1590	Оренбургская область	Человек	[8]	AY353874

Продолжение таблицы

Изолят/ штамм	Регион	Хозяин	Источник данных	Номер доступа в GenBank
99	То же	Кошка	[8]	AY352473
18/2002	Пензенская область	Лиса	[11]	AY705412
RV245	Псковская область	Человек	[8]	AY352475
RV1596	То же	Лиса	[8]	AY352474
3/2002	" "	Енотовид- ная собака	[11]	AY705418
188/2002	Рязанская область	Корова	[11]	EF095203
634/2008	Саратовская область	"	Данное ис- следование	JQ4342299
213/2011	Тверская об- ласть	Рысь	То же	JQ434317
96/2002	То же	Лиса	[11]	AY705431
85/2002	" "	Енотовид- ная собака	[11]	AY705427
RV241	Тульская об- ласть	Человек	[8]	AY352477
RV234	То же	Собака	[8]	AY352476
RV299	" "	Лиса	[8]	AY352479
23/2010	Республика Тыва	"	Данное ис- следование	JQ434302
24/2010	То же	Волк	То же	JQ434304
26/2010	" "	Корова	" "	JQ434306
686cow	" "	"	[8]	AY352482
3561d	" "	Собака	[8]	AY352481
857r	Хабаровский край	Енотовид- ная собака	[8]	AY352458
304c	Читинская область	Корсак	[8]	AY352459
SG21	Республика Якутия	Песец	[9]	EF611828
3510w	То же	Волк	[8]	AY352486
SG23	"	Песец	[9]	EF611833
9215HON	Венгрия	Человек	[6]	U43025
RV308	Грузия	"	[8]	AY352497
A4795	США, Аля- ска	Собака	[8]	AY352498
A0906	То же	Песец	[8]	EF611856
1904/2003	Финляндия	Лошадь	[11]	AY705415
113/1988	"	Енотовид- ная собака	[11]	AY705409
9342EST	Эстония	То же	[6]	U43432
9142EST	"	" "	[6]	U22476
9339EST	"	" "	[6]	U42707
EST/1990	"	Лиса	[11]	AY705429
124/1989	"	"	[11]	AY705411

ные изоляты к 5 генетическим группам. Сравнение с ранее изученными штаммами вируса бешенства показало, что все исследованные изоляты относятся к какой-либо из ранее выделенных групп. И.В. Кузьмин и соавт. [8], изучая изоляты вируса бешенства, выде-

ленные на территории бывшего СССР, разделили их на несколько групп: А, В, С, D, UG. В другой работе [12] группы российских изолятов описаны как Евразийская, Северная Европейская, Центральная Российская, Кавказская. В обоих исследованиях топология древ совпадает. В данной работе мы будем придерживаться классификации, предложенной А.Е. Метлиным и соавт. [12] как более наглядной, поскольку она отражает географические особенности распространения различных генетических линий вируса бешенства.

По результатам филогенетического анализа 15 изолятов (из Брянской, Воронежской, Белгородской, Нижегородской, Саратовской областей, Республики Тыва, Республики Бурятия и Краснодарского края) были отнесены к Евразийской группе. Уровень различий между изолятами внутри группы составляет 0%–3,9%. Вновь выявленные изоляты отличаются от ранее изученных не более чем на 1,8%. Обращает на себя внимание тот факт, что в пределах этой группы некоторые изоляты, выделенные в географически удаленных друг от друга регионах, имеют значительное сходство. Например, изоляты 213/2010, 18/2002 и 1634/2008, выделенные в Нижегородской, Пензенской и Саратовской областях соответственно, идентичны друг другу на данном участке генома.

К вирусам Центральной группы отнесено 36 изолятов из Владимирской, Нижегородской, Московской и Тверской областей. Вновь выделенные изоляты отличаются от ранее изученных не более чем на 2,7%. Филогенетически вирусы Центральной группы близки к европейским штаммам вируса бешенства. Так, изолят RV262 из Брянска имеет 97,3% гомологию со штаммом 9215HON, выделенным в Венгрии. При анализе предсказанной аминокислотной последовательности было установлено, что изоляты Центральной группы обладают характерной особенностью нуклеопротеина – наличием в позиции 217 остатка валина, в то время как все представители остальных филогенетических групп из России имеют в этой позиции остаток изолейцина.

Четыре вновь выявленных изолята были отнесены к Северо-Европейской группе. Они отличаются от ранее выделенных вирусов той же группы на 1,5–2,4%. Изоляты из Ленинградской и Новгородской областей идентичны друг другу, а изолят из Калининградской области отличается от них на 0,9%.

Как в данной работе, так и в ранее проведенных генетических исследованиях [6, 12] практически все вирусы, выделенные в северо-западных регионах России (Ленинградская, Новгородская, Псковская, Калининградская области), а также в странах Балтии (Эстония, Финляндия), принадлежат к Северо-Европейской группе. Этот факт противоречит результатам исследований, проведенных с помощью моноклональных антител (МКАТ). Так, М.А. Селимов и соавт. [3] изучали серологические свойства российских штаммов вируса бешенства с помощью МКАТ Р-41. МКАТ Р-41, полученное в результате иммунизации мышей изолятом вируса бешенства от песца из Якутии, селективно реагировало с нуклеокапсидом арктических изолятов этого вируса [13]. Согласно данным работы М.А. Селимова и соавт. [3], все исследованные штаммы, выделенные в Эстонии, Финляндии, Калининградской, Ленинградской и Псковской областях от енотовидных собак и лисиц, реагировали положительно с антителом Р-41. Было выдвинуто пред-

положение о том, что арктические вирусы были транслоцированы на эту территорию, а затем адаптировались к хозяевам новых видов. Аналогичные результаты с использованием МКАТ Р-41 были получены А.Е. Метлиным и соавт. [10]. По всей видимости, если учесть, что вирусы бешенства из балтийских регионов генетически отличаются от арктических изолятов, МКАТ Р-41 не обладает исключительной специфичностью для вирусов Арктической группы. Возможно, это объясняется аминокислотной заменой аспарагина на глицин в позиции 115 гена N, которой обладают изоляты из обеих рассматриваемых групп по сравнению с вирусами из других филогенетических групп. Замена на аминокислотный остаток глицина могла облегчить позитивную реакцию с МКАТ Р-41 [5].

Из оленеводческого хозяйства Республики Коми поступило на анализ три образца, полученных от северных оленей. Образцы были положительны на бешенство в РИФ и ОТ-ПЦР. Два из них (1410/2008 и 1411/2008) были отсеквенированы по гену N. Сравнительный анализ показал, что данные изоляты идентичны штамму SG23 вируса бешенства, выделенному в Якутии от песца в 1988 г., и характеризуются высоким уровнем гомологии (99,4–99,7%) с другими изолятами, выделенными в Якутии и на Аляске (см. рис. 1), которые, согласно работе И.В. Кузьмина и соавт. [9], относятся к филогенетической группе Арктическая, подгруппе Арктическая-2. Представляет интерес тот факт, что за 20 лет данная линия вируса на исследуемом участке генома не претерпела изменений. Для более подробного анализа изолята 1410/2008 была определена полная последовательность гена N. Сравнение полных последовательностей гена N изолята 1410/2008 и SG23 показало, что они отличаются четырьмя нуклеотидами, а по предсказанной аминокислотной последовательности идентичны. Если предположить, что с учетом времени выделения штамм SG23 является предком изолята 1410/2008, скорость фиксации замен составляет  $1,4 \cdot 10^{-4}$  замены на сайт в год. Аналогичное значение для скорости эволюции вирусов бешенства, относящихся к Арктической группе ( $1,2 \cdot 10^{-4}$  замены на сайт в год), было получено И.В. Кузьминым и соавт. [9]. Выделение изолятов 1410/2008 и 1411/2008 является первым достовер-

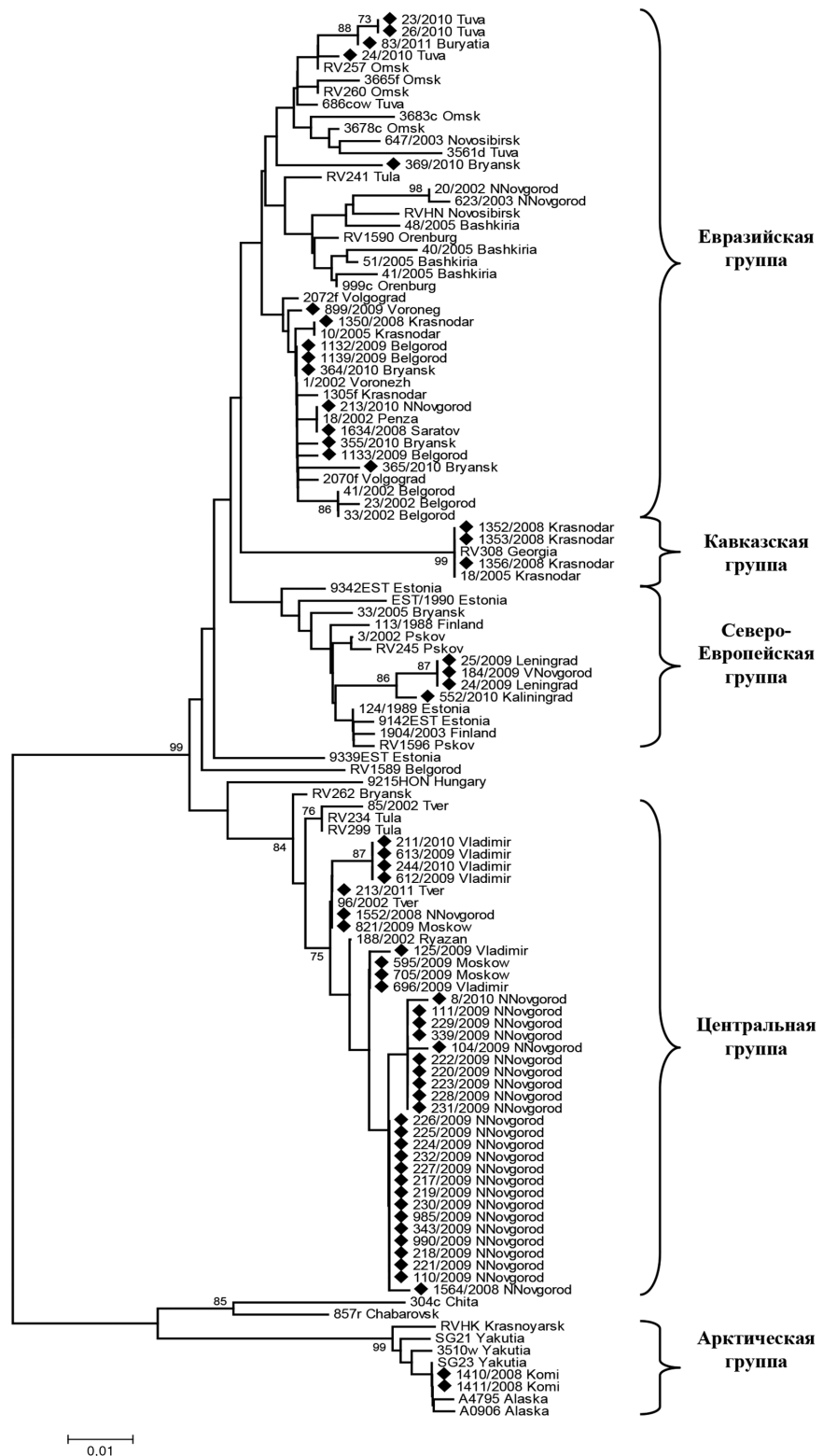


Рис. 1. Филогенетическое древо штаммов и изолятов вируса бешенства, построенное на основании нуклеотидных последовательностей фрагмента гена N по алгоритму NJ. К названиям штаммов и изолятов добавлен регион происхождения. Знаком  $\blacklozenge$  маркированы изоляты, впервые исследованные в данной работе. Цифрами в узлах древа показаны значения "bootstrap"-анализа; представлены значения, превышающие 70.

ным случаем обнаружения вирусов бешенства Арктической группы на территории европейской части России. Ранее было отмечено, что очаги арктического бешенства приурочены к тундровому ландшафту – ареалу естественного распространения песца [3]. Учитывая значительное генетическое сходство изоля-



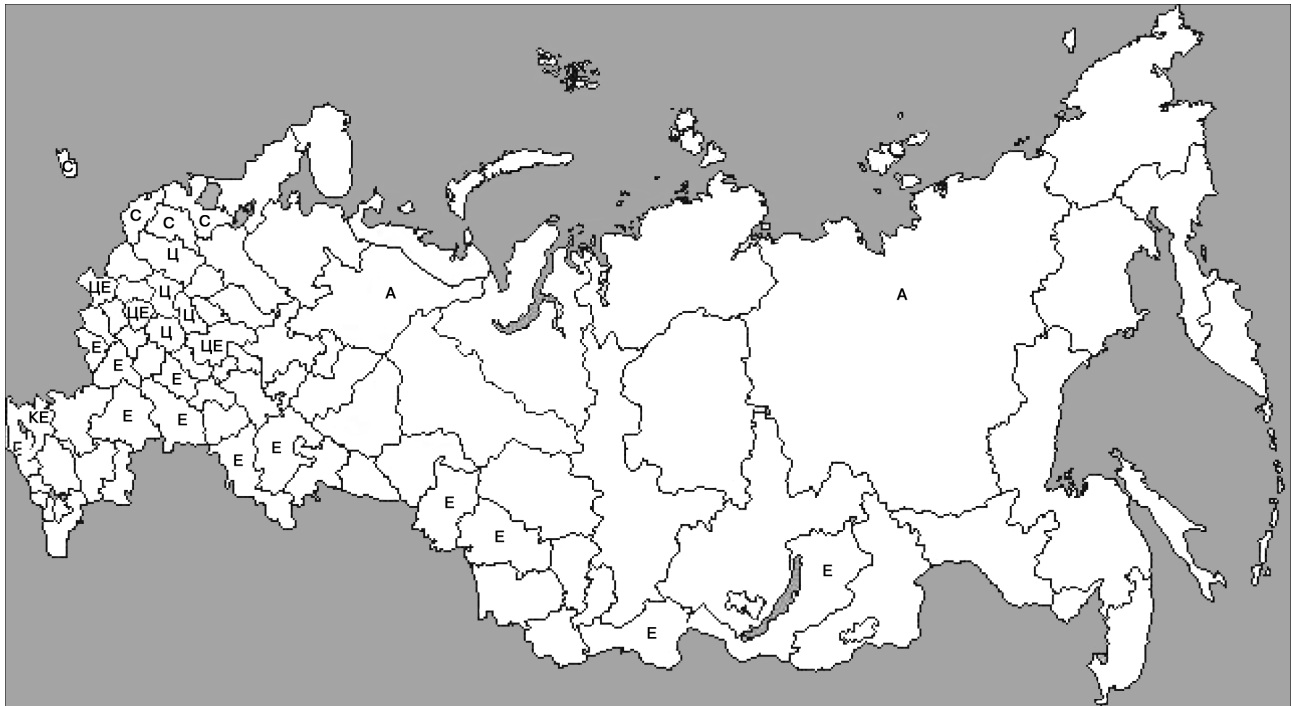


Рис. 2. Карта распространения изолятов и штаммов вируса бешенства, относящихся к различным генетическим группам, по регионам России.

Буквами обозначены генетические группы: А – Арктическая, Е – Евразийская, К – Кавказская, С – Северо-Европейская, Ц – Центральная.

тов из Республики Коми и Республики Якутия, можно предположить, что выраженная склонность песца к миграции [4] способствовала распространению вируса бешенства данной генетической линии из Сибири в европейскую часть страны.

В 2008 г. 3 изолята были выявлены в материале, поступившем из Краснодарского края (Сочи, Абинск). Анализ показал, что они относятся к Кавказской группе. Данные изоляты идентичны выделенному ранее изоляту 18/2005 из Краснодарского края и штамму RV308 из Грузии. Характерно, что практически все эти изоляты выделены от собаки (за исключением штамма RV308, выделенного от человека), в то время как другие изоляты из Краснодара – 1305f, 10/2005 – выделены от лисы и относятся к Евразийской группе.

Наибольшее количество изолятов (29) было выделено в Нижегородской области. Таким образом, для Нижегородской области на данный момент имеется наиболее репрезентативная выборка по сравнению с другими регионами страны. Это позволяет более подробно рассмотреть особенности распространения различных генетических вариантов вируса бешенства на определенной территории. В 2009 г. поступили 23 образца положительного на вирус бешенства материала, собранного в разных районах Нижегородской области, расположенных южнее р. Волги, что дает возможность сделать своего рода временной срез популяции вируса бешенства на этой территории. Согласно филогенетическому анализу, эти изоляты относятся к Центральной группе и их можно разделить на 2 линии: первая линия представлена изолятами 111/2009, 220/2009, 339/2009, 104/2009, 229/2009, 222/2009, 228/2009, 223/2009, 231/2009, к этой же линии относится изолят 8/2010, выделенный в 2010 г.; вторая линия представлена изолятами 221/2009, 226/2009, 217/2009, 218/2009, 990/2009, 110/2009,

230/2009, 232/2009, 225/2009, 343/2009, 224/2009, 227/2009, 985/2009, 219/2009, к этой же линии относится изолят 1564/2008, выделенный в 2008 г. Изоляты, относящиеся к первой линии, были выделены в Арзамасском, Кстовском, Дзержинском, Павловском, Навашином, Богородском районах, а также в Нижнем Новгороде. Все эти районы расположены в западной части Нижегородской области южнее р. Волги. Изоляты, относящиеся ко второй линии, были выделены в Большемурашкинском, Спасском, Лысковском, Большеболдинском, Лукояновском, Воротынском, Пильнинском районах, которые расположены в восточной части области южнее р. Волги.

Полученные данные позволяют предположить, что вирусы каждой из двух генетических линий занимают свой ареал, причем ареалы этих линий граничат, но не пересекаются. Следует отметить, что в 2002 и 2003 гг. в Городецком районе Нижегородской области были выделены 2 изолята (20/2002 и 623/2003), которые по генетической структуре существенно отличаются от вышеописанных. Согласно филогенетическому анализу, эти изоляты относятся к Евразийской группе и проявляют наибольшее сходство (98,2 и 97,9%) со штаммом RVHN, выделенным в Новосибирской области. Поскольку данные о других изолятах, выделенных в Нижегородской области севернее р. Волги, отсутствуют, остается неясным, являются ли эти 2 изолята представителями местной популяции вируса бешенства или же они были занесены из других регионов страны. Другой изолят из Нижегородской области (1552/2008) был выделен в Большеболдинском районе в 2008 г. По генетической структуре он значительно (учитывая вариабельность группы) отличается от представителей вышеописанных линий (на 1,2 и 0,9%). Идентичные по генетической структуре изоляты были выделены в Московской и Тверской обла-

стях (изоляты 821/2009, 96/2002, 213/2011). Исходя из структуры филогенетического древа (см. рис. 1), можно предположить, что этот изолят близок к предковой форме, от которой произошло большинство рассматриваемых современных изолятов из Нижегородской области. Еще один изолят из Нижегородской области (213/2010) выявлен в Павловском районе и идентичен изолятам из Пензенской и Саратовской областей (изоляты 18/2002 и 1634/2008). Таким образом, на примере изолятов вируса бешенства из Нижегородской области мы видим, что популяция вируса бешенства неоднородна и необходимы более тщательные исследования для каждого региона.

Для пространственного распределения генетических линий вируса бешенства на территории России (рис. 2) характерно то, что каждая группа занимает свой ареал и, как правило, на одной территории циркулируют вирусы только одной генетической группы. Исключение составляет пересечение ареалов Евразийской и Центральной групп по линии Брянская область – Нижегородская область, а также одновременное присутствие вирусов Кавказской и Евразийской генетических линий на территории Краснодарского края.

Картина распространения различных генетических групп по территории России на данный момент не является полной. По-прежнему неясно, какие вирусы бешенства циркулируют в Республике Татарстан, Челябинской, Орловской, Тюменской, Ростовской, Свердловской областях и других регионах, где ежегодно регистрируется большое количество случаев бешенства [1]. Нужны дополнительные исследования, чтобы заполнить “белые пятна” в наших знаниях о распространении и генетическом разнообразии рабической инфекции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Бардина Н.С., Титов М.А., Караулов А.К.* и др. Бешенство в России. Оценка риска: Информационно-аналитический обзор. Владимир; 2008.
2. *Бельчихина А.В., Дудорова М.В., Шibaев М.А., Дудников С.А.* Бешенство во Владимирской области: Эпизоотологическая география с картографией. Владимир; 2011.
3. *Селимов М.А., Ботвинкин А.Д., Хозинский В.В., Грибанова Л.Я.* Новые данные о распространении Р-41 положительных штаммов рабического вируса в арктическом и внеарктическом регионах. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1994; 2: 53–6.
4. *Angerbjörn A., Hersteinsson P., Tannerfeldt M.* Arctic fox. In: *Sillero-Zubiri C., Hoffmann M., Macdonald D.W.*, eds. *Canids: Foxes, wolves, jackals and dogs. Status survey and conservation action plan.* Oxford; 2004: 117–23.
5. *Botvinkin A.D., Kuzmin I.V., McElhinney L.M.* et al. The diversity of rabies virus in Russia demonstrated by anti-nucleocapsid monoclonal antibody application and limited gene sequencing. *Dev. Biol.* 2006; 125: 79–90.
6. *Bourhy H., Kissi B., Audri L.* et al. Ecology and evolution of rabies virus in Europe. *J. Gen. Virol.* 1999; 80: 2545–57.
7. *Kumar S., Dudley J., Nei M., Tamura K.* MEGA: a biologist-centric

- software for evolutionary analysis of DNA and protein sequences. *Brif. Bioinform.* 2008; 9: 299–306.
8. *Kuzmin I.V., Botvinkin A.D., McElhinney L.M.* et al. Molecular epidemiology of terrestrial rabies in the former Soviet Union. *J. Wildlife Dis.* 2004; 40: 617–31.
9. *Kuzmin I.V., Hughes G.J., Botvinkin A.D.* et al. Arctic and Arctic-like viruses: distribution, phylogeny and evolutionary history/ *Epidemiol. Infect.* 2008; 136: 509–19.
10. *Metlin A.E., Cox J., Rybakov S.S.* et al. Monoclonal antibody characterization of rabies virus isolates from Russia, Finland and Estonia. *J. Vet. Med. B. Infect. Dis. Vet. Public Health.* 2004; 51 (2): 94–6.
11. *Metlin A.E., Rybakov S.S., Gruzdev K.N.* et al. Antigenic and molecular characterization of field and vaccine rabies virus strains in the Russian Federation. *Dev. Biol.* 2006; 125: 33–7.
12. *Metlin A.E., Rybakov S., Gruzdev K.* et al. Genetic heterogeneity of Russian, Estonian and Finnish field rabies viruses. *Arch. Virol.* 2007; 152: 1645–54.
13. *Schneider L.G., Odegaard O.A., Mueller J., Selimov M.* Application of monoclonal antibodies for epidemiological investigations and oral vaccination studies. II. Arctic viruses. In: *Kuwert E., Merieux C., Koprowski H., Bogel K.*, eds. *Rabies in the tropics.* Berlin, Germany: Springer-Verlag; 1985: 47–59.

Поступила 03.08.1

#### REFERENCES

1. *Bardina N.S., Titov M.A., Karaulov A.K.* et al. Rabies in Russia. The risk assessment. Information-analytical review. Vladimir; 2008. (in Russian).
2. *Bel'chikhina A.V., Dudorova M.V., Shibaev M.A., Dudnikov S.A.* Rabies in the Vladimir region. Vladimir; 2011. (in Russian).
3. *Selimov M.A., Botvinkin A.D., Khozinskiy V.V., Griбанова Л.Я.* *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii.* 1994; 2:53–6.
4. *Angerbjörn A., Hersteinsson P., Tannerfeldt M.* Arctic fox. In: *Sillero-Zubiri C., Hoffmann M., Macdonald D.W.*, eds. *Canids: Foxes, wolves, jackals and dogs. Status survey and conservation action plan.* Oxford; 2004: 117–23.
5. *Botvinkin A.D., Kuzmin I.V., McElhinney L.M.* et al. The diversity of rabies virus in Russia demonstrated by anti-nucleocapsid monoclonal antibody application and limited gene sequencing. *Dev. Biol.* 2006; 125: 79–90.
6. *Bourhy H., Kissi B., Audri L.* et al. Ecology and evolution of rabies virus in Europe. *J. Gen. Virol.* 1999; 80: 2545–57.
7. *Kumar S., Dudley J., Nei M., Tamura K.* MEGA: a biologist-centric software for evolutionary analysis of DNA and protein sequences. *Brif. Bioinform.* 2008; 9: 299–306.
8. *Kuzmin I.V., Botvinkin A.D., McElhinney L.M.* et al. Molecular epidemiology of terrestrial rabies in the former Soviet Union. *J. Wildlife Dis.* 2004; 40: 617–31.
9. *Kuzmin I.V., Hughes G.J., Botvinkin A.D.* et al. Arctic and Arctic-like viruses: distribution, phylogeny and evolutionary history/ *Epidemiol. Infect.* 2008; 136: 509–19.
10. *Metlin A.E., Cox J., Rybakov S.S.* et al. Monoclonal antibody characterization of rabies virus isolates from Russia, Finland and Estonia. *J. Vet. Med. B. Infect. Dis. Vet. Public Health.* 2004; 51 (2): 94–6.
11. *Metlin A.E., Rybakov S.S., Gruzdev K.N.* et al. Antigenic and molecular characterization of field and vaccine rabies virus strains in the Russian Federation. *Dev. Biol.* 2006; 125: 33–7.
12. *Metlin A.E., Rybakov S., Gruzdev K.* et al. Genetic heterogeneity of Russian, Estonian and Finnish field rabies viruses. *Arch. Virol.* 2007; 152: 1645–54.
13. *Schneider L.G., Odegaard O.A., Mueller J., Selimov M.* Application of monoclonal antibodies for epidemiological investigations and oral vaccination studies. II. Arctic viruses. In: *Kuwert E., Merieux C., Koprowski H., Bogel K.*, eds. *Rabies in the tropics.* Berlin, Germany: Springer-Verlag; 1985: 47–59.