

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 578.824.11:577.21

*Зайкова О.Н.^{1,3}, Гребенникова Т.В.^{1,3}, Гулюкин А.М.², Шабейкин А.А.², Полякова И.В.², Метлин А.Е.⁴***МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛЕВЫХ ИЗОЛЯТОВ ВИРУСА БЕШЕНСТВА, ВЫЯВЛЕННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ ВЛАДИМИРСКОЙ, МОСКОВСКОЙ, ТВЕРСКОЙ, НИЖЕГОРОДСКОЙ И РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТЕЙ**¹ Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва;² ФГБНУ «Всероссийский НИИ экспериментальной ветеринарии им. Я.Р. Коваленко», 109428, г. Москва;³ Медицинский институт Российского университета дружбы народов, 117198, г. Москва;⁴ ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных», 600901, г. Владимир

В статье представлено молекулярно-генетическое исследование геномов полевых изолятов вируса бешенства, выделенных на территории Владимирской, Московской, Тверской, Нижегородской и Рязанской областей, с целью проведения филогенетического анализа. Исследованы 20 образцов очищенных ПЦР-продуктов, содержащих нуклеопротеин вируса бешенства, предоставленных ветеринарной службой г. Владимира. В результате секвенирования и филогенетического анализа фрагментов гена N 12 исследуемых изолятов оказались близкими к Центральной филогенетической группе вирусов бешенства, а именно 5 изолятов из Владимирской области, 2 — из Нижегородского района, 2 — из Московской и 3 — из Тверской области. 8 исследуемых изолятов из Нижегородской и Рязанской областей были отнесены к Евразийской филогенетической группе.

Ключевые слова: бешенство; секвенирование; молекулярно-генетический анализ; филогенетический анализ геномов вируса бешенства.

Для цитирования: Зайкова О.Н., Гребенникова Т.В., Гулюкин А.М., Шабейкин А.А., Полякова И.В., Метлин А.Е. Молекулярно-генетическая характеристика полевых изолятов вируса бешенства, выявленных на территории Владимирской, Московской, Тверской, Нижегородской и Рязанской областей. *Вопросы вирусологии*. 2017; 62(3): 101-108.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-3-101-108>*Zaykova O.N.^{1,3}, Grebennikova T.V.^{1,3}, Gulyukin A.M.², Shabeykin A.A.², Polyakova I.V.², Metlin A.E.⁴***MOLECULAR-GENETIC CHARACTERIZATION OF FIELD ISOLATES OF RABIES VIRUS IDENTIFIED IN THE TERRITORY OF VLADIMIR, MOSCOW, TVER, NIZHNY NOVGOROD AND RYAZAN REGIONS**¹ D.I. Ivanovsky Institute of Virology, Federal State Budgetary Institution «Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya», Moscow, 123098, Russian Federation;² Y.R. Kovalenko All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary, Moscow, 109428, Russian Federation;³ Institute for Medicine, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, 117198, Russian Federation;⁴ Federal Center for Animal Health, Vladimir, 600901, Russian Federation

The article presents a molecular genetic study of genomes of field isolates of rabies virus isolated in the Vladimir, Moscow, Tver, Nizhny Novgorod and Ryazan regions, with the aim of carrying out phylogenetic analysis. We studied 20 samples of purified PCR products containing the rabies virus nucleoprotein. The samples were provided by the Vladimir veterinary service. Sequencing and phylogenetic analysis of the gene showed that 12 fragments of isolates under study were close to the Central phylogenetic group of the rabies virus; namely – 5 isolates from the Vladimir region, 2 from the Nizhny Novgorod region, 2 from the Moscow region, and 3 from the Tver region. Eight studied isolates from the Nizhny Novgorod and Ryazan regions were attributed to the Eurasian phylogenetic group.

Key words: rabies; sequencing; molecular genetic analysis; phylogenetic analysis of rabies virus genomes.

For citation: Zaykova O.N., Grebennikova T.V., Gulyukin A.M., Shabeykin A.A., Polyakova I.V., Metlin A.E. Molecular-genetic characterization of field isolates of rabies virus identified in the territory of Vladimir, Moscow, Tver, Nizhny Novgorod and Ryazan regions. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2017; 62(3): 101-108. (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-3-101-108>

For correspondence: Ol'ga N. Zaykova, graduate student, researcher at the D.I. Ivanovsky Institute of Virology, Federal State Budgetary Institution «Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya», Moscow, 123098, Russian Federation. E-mail: zaykova_o_n@mail.ru

Для корреспонденции: Ольга Николаевна Зайкова, мл. науч. сотр., аспирант Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва. E-mail: zaykova_o_n@mail.ru

Information about authors:Grebennikova T.V., <http://orcid.org/0000-0002-6141-9361>Gulyukin A.M., <http://orcid.org/0000-0001-8730-723X>Metlin A.E., <http://orcid.org/0000-0002-4283-0171>**Acknowledgments.** This work was supported by the State Budget funding.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 01 December 2016

Accepted 13 December 2016

Введение

Бешенство — инфекционное заболевание, возбудителем которого является вирус *Rabies virus* рода *Lyssavirus* семейства *Rhabdoviridae*. Вирус бешенства вызывает специфический энцефалит (воспаление головного мозга) и является единственным из царства *Vira*, поражающим всех теплокровных животных, в том числе человека, со 100% летальностью. Вирионы вируса бешенства пулевидной формы длиной в среднем 180 нм, диаметром 75 нм и состоят из несегментированного генома, представленного одной молекулой спиралеобразно скрученной негативной РНК и 5 структурных белков: нуклеопротеина (N), фосфопротеина (P), матричного белка (M), гликопротеина (G) и РНК-зависимой РНК-полимеразы, или большого белка (L — large protein). Геномная РНК не инфекционна [1, 2].

По оценке ВОЗ, бешенство входит в пятерку инфекционных болезней, наносящих наибольший социальный и экономический ущерб. Среди зооантропонозных заболеваний, регистрирующихся в настоящее время в нашей стране, бешенство животных занимает лидирующие позиции по числу ежегодно выявляемых неблагополучных пунктов. На протяжении многих лет бешенство в Российской Федерации регистрировалось на стабильно высоком уровне, охватывая значительную часть территории [3, 4].

По данным Россельхознадзора и лаборатории эпизоотологии ВИЭВ им. Я.Р. Коваленко, в течение 2014 г. зафиксировано 2096 очагов бешенства, заболело 2315 животных. Наибольшее число неблагополучных пунктов зарегистрировано в Белгородской (125), Липецкой (119), Саратовской (124) областях и Республике Татарстан (118) [5]. В 2015 г. по сравнению с 2014 г. количество случаев бешенства животных по стране увеличилось в 1,8 раза. В I квартале 2016 г. зарегистрировано 634 неблагополучных по бешенству пункта, в которых заболело и пало 718 животных; во II квартале 2016 г. зафиксировано 490 очагов бешенства, заболело и пало 551 животное, в том числе 287 (52%) диких животных, 213 (39%) домашних плотоядных, 51 (9%) сельскохозяйственное животное. Наибольшее (158) число неблагополучных пунктов за 6 мес 2016 г. зарегистрировано в Московской области. Большую часть заболевших животных составили дикие и домашние плотоядные. По данным исследований, эпизоотии носят циклический, сезонный характер [6].

Основные резервуарные хозяева вируса бешенства в природе — дикие плотоядные, особенно псовые, а также рукокрылые млекопитающие [7, 8]. Лиссавирусы летучих мышей представляют особый интерес для изучения и разработки мер профилактики, так как генетически существенно отличаются от вируса бешенства генотипа 1.

Главную опасность для человека представляет так называемое городское бешенство, поддерживаемое в популяции безнадзорных животных, а также отсутствие вакцинопрофилактики у домашних животных. Вирус передается главным образом со слюной при укусе боль-

ным животным. Диагностика бешенства, как правило, проводится посмертно. Эффективное лечение до сих пор отсутствует.

Предупреждение распространения бешенства включает контроль численности основных носителей вируса в природе и бездомных домашних животных, а также их иммунизацию с целью создания зоны, свободной от вируса [9].

Для контроля антирабических мероприятий и профилактики бешенства необходимо исследовать случаи этого заболевания на неблагополучных по нему территориях и на территориях, где проводилась оральная иммунизация, исследовать первичную структуру геномов полевых изолятов вируса бешенства [10, 11].

Целью нашей работы была молекулярно-генетическая характеристика изолятов вируса бешенства, выявленных на территории Владимирской, Московской, Тверской, Нижегородской и Рязанской областей.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили очищенные ПЦР-продукты, содержащие ген N вируса бешенства, 20 образцов от животных из Владимирской, Московской, Тверской, Нижегородской и Рязанской областей, любезно предоставленные нам ветеринарной службой г. Владимир (см. таблицу). Для сравнительного анализа были использованы нуклеотидные последовательности гена N штаммов вируса бешенства, содержащиеся в базе данных NCBI.

Для секвенирования ампликонов использовали те же праймеры, что и в ПЦР. В работе применяли набор BigDye Terminator Cycle Sequencing kit («Applied Biosystems», США) и капиллярный ДНК-секвенатор ABI Prism 3100 («Applied Biosystems», США). Для выравнивания нуклеотидных последовательностей и проведения филогенетического анализа применяли пакет программ DNASTAR v 3.12 («Lasergene Inc.», США) и Bio Edit 7.0.1. Для оценки достоверности топологии филогенетической дендрограммы был проведен bootstrap-анализ с привлечением 1000 псевдореплик.

Результаты

Была определена первичная структура гена N вируса бешенства для 20 изолятов из Московской, Тверской, Нижегородской и Рязанской областей. На основании полученных нуклеотидных последовательностей и материалов, опубликованных в базе данных GenBank, была построена филогенетическая дендрограмма и проведен филогенетический анализ (рис. 1).

Для филогенетического анализа использовали вакцинные штаммы RV-97, ERA, штамм RABV AY95319, выделенный из слюны реципиента после трансплантации органов зараженного (Иран), а также 77 штаммов, выделенных ранее на территории России и Европы.

Размер исследуемого фрагмента составил 1110 нуклеотидных остатков (н. о.) (370 аминокислот), положение в геноме 100—1210. На рис. 2 показаны предсказанные

Описание образцов для молекулярно-генетического анализа

Изолят	Вид животного	Регион
Moscow_(706_2009)	Лиса	Московская обл., Сергиево-Посадский р-н, д. Мехово
Moscow_(708_2009)	Лиса	Московская обл., Дмитровский р-н, пос. Орехово
Tver_8_2014	Енотовидная собака	Тверская область, Кесовогорский р-н, 600 м от д. Столбово
Tver_13_2014	Собака	Тверская область, Кесовогорский р-н, д. Федцово
Tver_647_2014	Енотовидная собака	Тверская область, Пеновский р-н, ур. Михайловщина
Nizhniy_267_2014	Лиса	Нижегородская обл., Сергачский р-н, с. Пица
Nizhniy_273_2014	Собака	Нижегородская обл., Павловский р-н, с. Грудцино
Nizhniy_291_2014	Лиса	Нижегородская обл., Лысковский р-н, с. Юркино
Nizhniy_927_2014	Собака	Нижегородская обл., Краснооктябрьский р-н, д. Малая Мажарка
Nizhniy_947_2014	Лиса	Нижегородская обл., Арзамаский р-н, пос. Пешелань
Vladimir_521_2014	Лиса	Владимирская обл., Гороховецкий р-н, с/п Денисовское
Vladimir_522_2014	Лиса	Владимирская обл., Вязниковский р-н, д. Б. Липки
Vladimir_523_2014	Енотовидная собака	Владимирская обл., Ковровский р-н, д. Демино
Vladimir_525_2014	Енотовидная собака	Владимирская обл., Камешковский р-н, д. Сергеиха
Vladimir_524_2014	Собака	Владимирская обл., Вязниковский р-н, г. Вязники
Ryazan_810_2014	Кот	Рязанская обл., Шиловский р-н, с. Борок
Ryazan_813_2014	КРС	Рязанская обл., Александровский р-н, д. Федцовка
Ryazan_814_2014	КРС	Рязанская обл., Кораблинский р-н, с. Никитино
Ryazan_816_2014	Собака	Рязанская обл., Сасовский р-н, с. Гавриловское
Ryazan_812_2014	КРС	Рязанская обл., Рязский р-н, г. Рязск

Примечание. КРС — крупный рогатый скот.

последовательности аминокислот всех исследуемых изолятов в сравнении с некоторыми ранее охарактеризованными и референсными штаммами вируса бешенства.

При анализе предсказанной аминокислотной последовательности было установлено, что 12 изолятов в позиции 217 содержат остаток валина, в то время как у представителей других групп в этой позиции имеется остаток изолейцина. Кроме того, изоляты Центральной группы, включая исследуемые, в позиции 95 содержат триптофан вместо лейцина.

У изолята Vladimir_525_2014 в позиции 50 — аминокислота серин вместо аспарагина. В позиции 106 содержится аспарагиновая кислота вместо аспарагина у представителей Северо-восточно-европейской, Арктической

групп, а также у всех представителей Евразийской группы, кроме изолятов из Омска, у 4 представителей Центральной группы и у изолята RABV AY95319.

Исследуемые изоляты из Нижегородской и Рязанской областей близки по аминокислотному составу к изолятам из Липецка и Воронежа, друг к другу. В позиции 101 у этих изолятов присутствует треонин вместо аспарагиновой кислоты, а в позиции 106 аспарагиновая кислота вместо аспарагина, как и у всех представителей Евразийской группы.

В позиции 135 отмечена замена пролина на серин у представителей Северо-восточно-европейской группы, Евразийской и некоторых изолятов Центральной группы, в том числе Tver_13, Tver_8, Moscow_706, Nizhniy_267, Nizhniy_947, Vladimir_521—524. Изолят Nizhniy_927 в позиции 158 содержит аланин вместо треонина.

В позициях 172 и 179 образцы из Нижегородской и Рязанской областей содержат изолейцин и валин соответственно, как и все представители Северо-восточно-европейской и Евразийской групп. Представители Арктической группы совпадают с вышеописанными изолятами лишь в позиции 172.

В позициях 218 и 246 наблюдаем глютаминовую кислоту и изолейцин соответственно у всех исследуемых изолятов и вакцинных штаммов, кроме RV-97, который в данных позициях содержит аспарагиновую кислоту и валин.

В позиции 295 изолят Ryazan_814 содержит глицин вместо серина. В позиции 270 изолят Vladimir_523 имеет лизин вместо аргинина, а в позиции 319 — изолейцин вместо метионина. В позиции 320 изолят Nizhniy_947 содержит цистин вместо глицина. В позиции 332 изолят Tver_647 содержит треонин вместо аланина, а в позиции 347 изолят Tver_13 содержит глютамин вместо глютаминовой кислоты.

В позициях 364 и 388 образцы из Нижегородской и Рязанской областей содержат лизин и гистидин, при этом лизин в позиции 364 имеется у всех изолятов, а гистидин — только у Евразийской группы. В позиции 377 изоляты Tver_7574 и 7575 (последовательности взяты из базы данных NCBI) содержат аланин вместо треонина, что отличает их от других образцов, выделенных в России и Эстонии. В позиции 379 образцы из Тверской (кроме Tver_7574 и 7575), Московской и Нижегородской областей, а также один изолят из Владимирской области имеют аланин вместо валина. Другие изоляты из Владимирской области и один из Нижегородской содержат треонин в этой позиции, как и представители Арктической группы. Изолят Vladimir_525 в позиции 399 содержит пролин вместо треонина.

Согласно полученным данным, 12 изолятов были отнесены к Центральной группе. Внутри группы исследуемые образцы отличаются друг от друга и от ранее выделенных изолятов не более чем на 3—4% в последовательности нуклеотидов.

К Евразийской группе было отнесено 8 изолятов на основании генетической близости к ранее описанным изолятам этой группы. По первичной нуклеотидной последовательности исследуемые изоляты отличаются друг от друга не более чем на 0,9%, а от других изолятов этой группы — примерно на 8%. Друг от друга все исследуемые изоляты отличаются примерно на 9,3%.

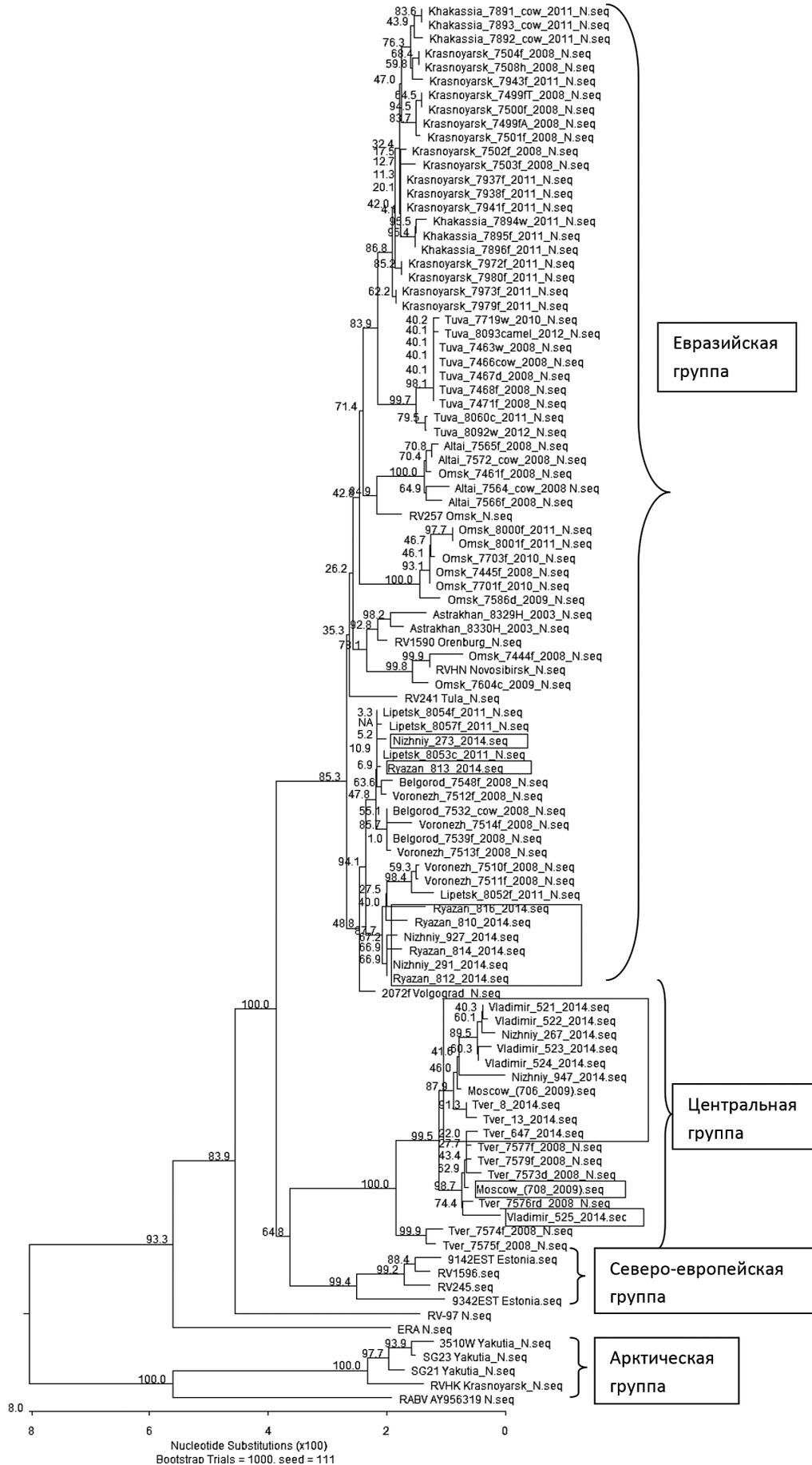


Рис. 1. Филогенетическая дендрограмма штаммов и изолятов вируса бешенства, построенная на основании нуклеотидных последовательностей гена N. Рамками показаны исследуемые изоляты. К названиям штаммов и изолятов добавлен регион происхождения.

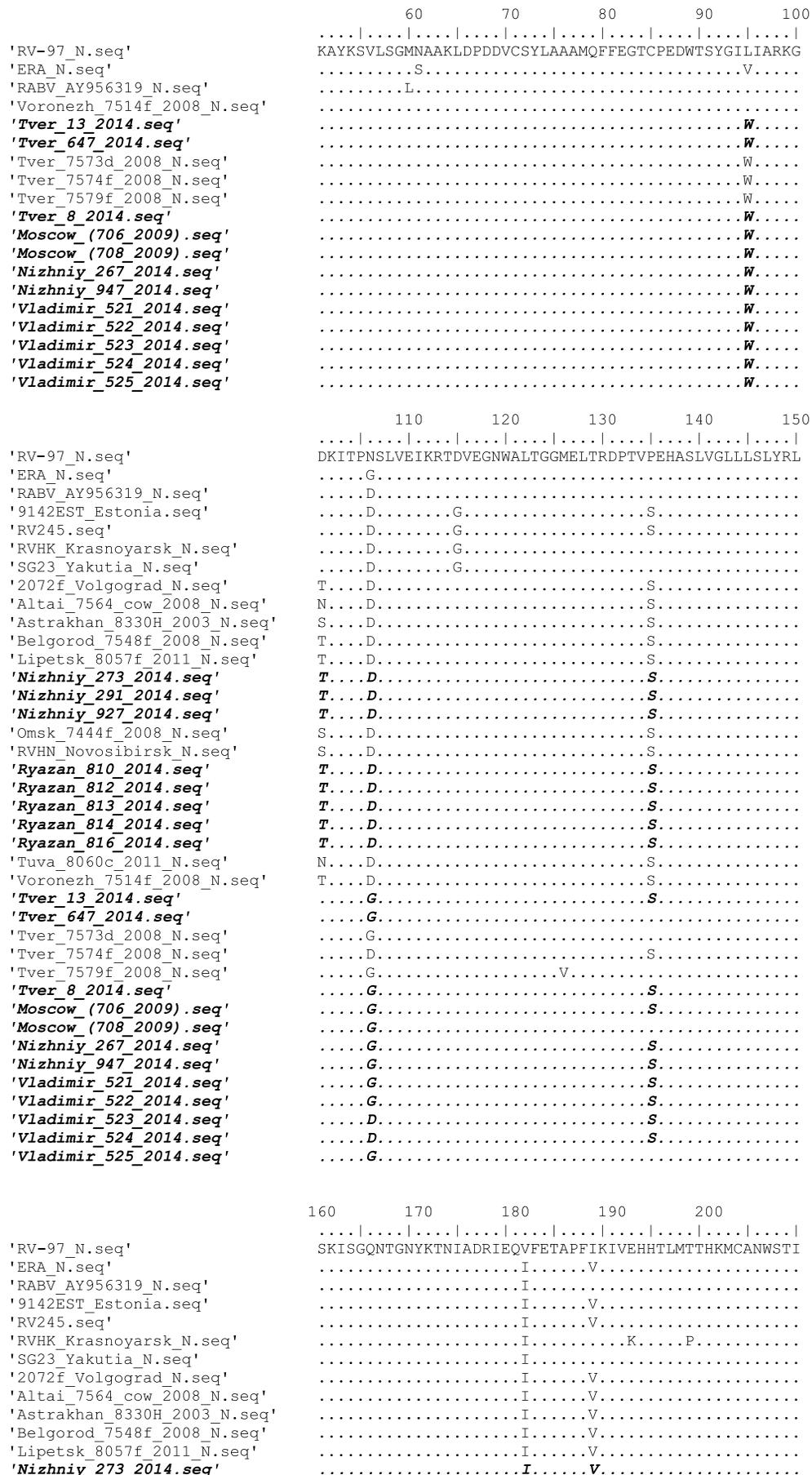


Рис. 2.

```

160          170          180          190          200
'RV-97_N.seq'          SKISGQNTGNYKTNADRIEQVFETAPFKIVEHHTLMTTHKMCANWSTI
'Nizhniy_291_2014.seq'          .I. .V.
'Nizhniy_927_2014.seq'          .A. .I. .V.
'Omsk_7444f_2008_N.seq'          .I. .V.
'RVHN_Novosibirsk_N.seq'          .I. .V.
'Ryazan_810_2014.seq'          .I. .V.
'Ryazan_812_2014.seq'          .I. .V.
'Ryazan_813_2014.seq'          .I. .V.
'Ryazan_814_2014.seq'          .I. .V.
'Ryazan_816_2014.seq'          .I. .V.
'Tuva_8060c_2011_N.seq'          .I. .V.
'Voronezh_7514f_2008_N.seq'          .I. .V.
'Tver_13_2014.seq'          .I. .V.
'Tver_647_2014.seq'          .I. .V.
'Tver_7573d_2008_N.seq'          .I. .V.
'Tver_7574f_2008_N.seq'          .I. .V.
'Tver_7579f_2008_N.seq'          .I. .V.
'Tver_8_2014.seq'          .I. .V.
'Moscow_(706_2009).seq'          .I. .V.
'Moscow_(708_2009).seq'          .I. .V.
'Nizhniy_267_2014.seq'          .I. .V.
'Nizhniy_947_2014.seq'          .I. .V.
'Vladimir_521_2014.seq'          .I. .V.
'Vladimir_522_2014.seq'          .I. .V.
'Vladimir_523_2014.seq'          .I. .V.
'Vladimir_524_2014.seq'          .I. .V.
'Vladimir_525_2014.seq'          .I. .V.

          210          220          230          240          250
'RV-97_N.seq'          PNFRLAGTYDMFFSRIDHLYSAIRVGTVVVTAYEDCSGLVSTGFVKQIN
'ERA_N.seq'          .E. .I.
'RABV_AY956319_N.seq'          .E. .I.
'9142EST_Estonia.seq'          .E. .I.
'RV245.seq'          .E. .I.
'RVHK_Krasnoyarsk_N.seq'          .E. .I.
'SG23_Yakutia_N.seq'          .E. .I.
'2072f_Volgograd_N.seq'          .E. .I.
'Altai_7564_cow_2008_N.seq'          .E. .I.
'Astrakhan_8330H_2003_N.seq'          .E. .I.
'Belgorod_7548f_2008_N.seq'          .E. .I.
'Lipetsk_8057f_2011_N.seq'          .E. .I.
'Nizhniy_273_2014.seq'          .E. .I.
'Nizhniy_291_2014.seq'          .E. .I.
'Nizhniy_927_2014.seq'          .E. .I.
'Omsk_7444f_2008_N.seq'          .E. .I.
'RVHN_Novosibirsk_N.seq'          .E. .I.
'Ryazan_810_2014.seq'          .E. .I.
'Ryazan_812_2014.seq'          .E. .I.
'Ryazan_813_2014.seq'          .E. .I.
'Ryazan_814_2014.seq'          .E. .I.
'Ryazan_816_2014.seq'          .E. .I.
'Tuva_8060c_2011_N.seq'          .E. .I.
'Voronezh_7514f_2008_N.seq'          .E. .I.
'Tver_13_2014.seq'          .VE. .I.
'Tver_647_2014.seq'          .VE. .I.
'Tver_7573d_2008_N.seq'          .VE. .I.
'Tver_7574f_2008_N.seq'          .VE. .I.
'Tver_7579f_2008_N.seq'          .VE. .I.
'Tver_8_2014.seq'          .VE. .I.
'Moscow_(706_2009).seq'          .VE. .I.
'Moscow_(708_2009).seq'          .VE. .I.
'Nizhniy_267_2014.seq'          .VE. .I.
'Nizhniy_947_2014.seq'          .VE. .I.
'Vladimir_521_2014.seq'          .VE. .I.
'Vladimir_522_2014.seq'          .VE. .I.
'Vladimir_523_2014.seq'          .VE. .I.
'Vladimir_524_2014.seq'          .VE. .I.
'Vladimir_525_2014.seq'          .VE. .I.

          360          370          380          390          400
'RV-97_N.seq'          GKGTFFERRFRDERELQEYEAELTKTDVALADDGTVNSDDEDFYFSGETR
'ERA_N.seq'          .K. .T.
'RABV_AY956319_N.seq'          .K. .T.
'9142EST_Estonia.seq'          .K. .T.
'RV245.seq'          .K. .T.
'RVHK_Krasnoyarsk_N.seq'          .K. .T. .T.

```

Рис. 2.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 8, 12 см. REFERENCES)

1. Васильев Д.А., Луговцев В.Ю., ред. Курс лекций по вирусологии. Часть вторая: Вирусы, вызывающие болезни общие для многих видов сельскохозяйственных животных. Ульяновск; 2004.
2. Львов Д.К., ред. *Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных*. М.: Медицинское информационное агентство; 2013.
3. Всемирная организация здравоохранения. Available at: <http://www.who.int/ru>
4. Шабейкин А.А., Зайкова О.Н., Гулюкин А.М. Обзор эпизоотической ситуации по бешенству в российской федерации за период с 1991 по 2015 годы. *Ветеринария Кубани*. 2016; (4): 4—6.
5. Гулюкин А.М., Шабейкин А.А., Зайкова О.Н., Полякова И.В., Забережный А.Д., Хисматуллин Н.А. и др. Особенности эпизоотического процесса и молекулярно-генетических характеристик изолятов вируса бешенства в Республике Татарстан. *Ветеринарный врач*. 2015; (6): 3—11.
6. Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору. Available at: www.fsvps.ru
7. Ботвинкин А.Д. Смертельные случаи заболевания людей бешенством в Евразии после контактов с рукокрылыми (Обзор литературы). *Plecotus et al.* 2011; (14): 75—86.
9. Шабейкин А.А., Гулюкин А.М., Цареградский П.Ю., Паршикова А.В., Южаков А.Г., Зайкова О.Н. Анализ текущей эпизоотической ситуации по бешенству на территории Российской Федерации. *Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные*. 2015; (4): 5—8.
10. Елаков А.Л., Зайкова О.Н., Кочергин-Никитский К.С., Гребенникова Т.В., Алипер Т.И. Мониторинг бешенства у диких животных в Брянской области. *Ветеринария*. 2015; (1): 11—4.
11. Зайкова О.Н., Гребенникова Т.В., Елаков А.Л., Кочергин-Никитский К.С., Алипер Т.И., Чучалин С.Ф. и др. Молекулярно-генетическая характеристика геномов полевых изолятов вируса бешенства, циркулирующих на территории Кировской области. *Вопросы вирусологии*. 2016; (4): 186—92.
13. Полещук Е.М., Сидоров Г.Н., Грибенча С.В. Итоги изучения антигенного и генетического разнообразия вируса бешенства в популяциях наземных млекопитающих России. *Вопросы вирусологии*. 2013; 58(3): 9—15.
14. Чупин С.А., Чернышова Е.В., Метлин А.Е. Генетическая характеристика полевых изолятов вируса бешенства, выявленных на территории Российской Федерации в период 2008—2011 гг. *Вопросы вирусологии*. 2013; (4): 44—9.
15. Гулюкин А.М. Значимость современных методов лабораторной диагностики и идентификации возбудителя бешенства для иммунологического мониторинга данного зооноза. *Вопросы вирусологии*. 2014; 59(3): 5—10.
- chie bolezni obshchie dlya mnogikh vidov sel'skokhozyaystvennykh zhivotnykh*. Ul'yanovsk; 2004. (in Russian)
2. L'vov D.K., ed. *Guide to Virology. Viruses and Viral Infections of Humans and Animals [Rukovodstvo po virusologii. Virusy i virusnye infektsii cheloveka i zhivotnykh]*. Moscow: Meditsinskoe informatcionnoe agentstvo; 2013. (in Russian)
3. World Health Organization. Available at: <http://www.who.int/ru> (in Russian)
4. Shabeykin A.A., Zaykova O.N., Gulyukin A.M. Review of the epizootic situation of rabies in the Russian Federation for the period from 1991 to 2015. *Veterinariya Kubani*. 2016; (4): 4—6. (in Russian)
5. Gulyukin A.M., Shabeykin A.A., Zaykova O.N., Polyakova I.V., Zaberezhnyy A.D., Khismatullina N.A., et al. Features of epizootic process and molecular genetic characterization of isolates of rabies virus in the Republic of Tatarstan. *Veterinarnyy vrach*. 2015; (6): 3—11. (in Russian)
6. Service for Veterinary and Phytosanitary Surveillance. Available at: www.fsvps.ru (in Russian)
7. Botvinkin A.D. Deaths of people of rabies in Eurasia after contact with bats (Literature review). *Plecotus et al.* 2011; (14): 75—86. (in Russian)
8. Hanlon C.A., Kuzmin I.V., Blanton J.D., Weldon W.C., Manangan J.S., Rupprecht C.E. Efficacy of rabies biologics against new lyssaviruses from Eurasia. *Virus Res*. 2005; 111(1): 44—54.
9. Shabeykin A.A., Gulyukin A.M., Tsaregradskiy P.Yu., Parshikova A.V., Yuzhakov A.G., Zaykova O.N. Analysis of the current epizootic situation of rabies in the territory of the Russian Federation. *Rossiyskiy veterinarnyy zhurnal. Sel'skokhozyaystvennye zhivotnye*. 2015; (4): 5—8. (in Russian)
10. Elakov A.L., Zaykova O.N., Kochergin-Nikitskiy K.S., Grebennikova T.V., Aliper T.I. Monitoring of rabies Wild animals in the Bryansk region. *Veterinariya*. 2015; (1): 11—4. (in Russian)
11. Zaykova O.N., Grebennikova T.V., Elakov A.L., Kochergin-Nikitskiy K.S., Aliper T.I., Chuchalin S.F., et al. Molecular genetic characteristics of field isolats genomes rabies virus circulating on Kirov region territory. *Voprosy virusologii*. 2016; (4): 186—92. (in Russian)
12. Cai L., Tao X., Liu Y., Zhang H., Gao L., Hu S., et al. Molecular characteristics and phylogenetic analysis of N gene of human derived rabies virus. *Biomed. Environ. Sci.* 2011; 24(4): 431—7.
13. Poleshchuk E.M., Sidorov G.N., Gribencha S.V. Results of studying the antigenic and genetic diversity of the rabies virus in populations of terrestrial mammals of Russia. *Voprosy virusologii*. 2013; 58(3): 9—15. (in Russian)
14. Chupin S.A., Chernyshova E.V., Metlin A.E. Genetic characterization of field isolates of rabies virus identified in the territory of the Russian Federation in 2008—2011. *Voprosy virusologii*. 2013; (4): 44—9. (in Russian)
15. Gulyukin A.M. The importance of modern methods of laboratory diagnosis of rabies and identification of the causative agent for immunological monitoring of zoonoses. *Voprosy virusologii*. 2014; 59(3): 5—10. (in Russian)

REFERENCES

1. Vasil'ev D.A., Lugovtsev V.Yu., eds. *Course of Lectures on Virology. Part II: The Virus Causes Disease Common to Many Species of Animals. [Kurs lektsiy po virusologii. Chast'vtoraya: Virusy, vyzyvayush-*