



Оптимизация схемы вакцинации собак против бешенства (*Rhabdoviridae: Lyssavirus*) при помощи математической модели

Лобанова В.А.^{1,2}, Клюкина В.И.¹

¹ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности», 141142, Московская область, Щёлковский р-н, пос. Биокомбината, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский государственный аграрный университет – МСХА имени К.А. Тимирязева», 127434, Москва, Россия

Введение. Большинство случаев бешенства (*Rhabdoviridae: Lyssavirus*) у людей вызвано укусами домашних и диких собак (*Canis lupus familiaris*). В этой связи одной из актуальных задач является организация программ массовой вакцинации этих животных.

Цель работы – выявить факторы, влияющие на синтез вируснейтрализующих антител (ВНА) к вирусу бешенства у вакцинированных собак, сформировать рекомендации по корректировке схемы вакцинации с использованием методов математического моделирования (ММ).

Материал и методы. Разработана двухкомпарментная математическая модель, параметры которой откалиброваны на лог-трансформированных данных о содержании ВНА в сыворотке крови вакцинированных собак с использованием нелинейного моделирования с фиксированными эффектами. Результаты получены методами RFFIT (rapid fluorescent focus inhibition test, анализ быстрого ингибирования фокусов флюоресценции) и FAVN (fluorescent antibody virus-neutralization test, тест нейтрализации вируса флюоресцентными антителами).

Результаты. Установлено, что при двукратной первичной вакцинации у щенков в возрасте от 3 мес до 1 года формируется более напряжённый иммунный ответ по сравнению с таковым у взрослых особей. При первичной вакцинации и ревакцинации спустя 1 год и более ВНА у взрослых уличных собак синтезируются более интенсивно, чем у домашних.

Обсуждение. Менее длительный иммунный ответ у животных, вакцинированных в возрасте до 3 мес, объясняется как наличием колостральных антител, так и активным развитием организма в этот период. Результаты наших исследований и данные работ других авторов подтверждают наличие у большинства собак протективного уровня ВНА к вирусу бешенства $\geq 0,5$ МЕ/мл на протяжении 2 и более лет после вакцинации. Однако лишь регулярная ежегодная ревакцинация способствует достижению и поддержанию этого показателя у особей, плохо отвечающих на вакцинацию в силу различных факторов.

Заключение. Рекомендована следующая схема вакцинации собак против бешенства: первичное введение вакцинного препарата в возрасте от 3 мес до 1 года с 1–2-месячным интервалом, в дальнейшем ежегодная ревакцинация. Настоящая работа демонстрирует возможность более широкого применения методов ММ для решения задач вакцинопрофилактики.

Ключевые слова: бешенство, профилактика, вируснейтрализующие антитела, вакцинация, математическое моделирование, нелинейное моделирование

Для цитирования: Лобанова В.А., Клюкина В.И. Оптимизация схемы вакцинации собак против бешенства (*Rhabdoviridae: Lyssavirus*) при помощи математической модели. *Вопросы вирусологии*. 2021; 66(5): 354–367. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-75>

Для корреспонденции: Лобанова Варвара Андреевна, аспирант отдела иммунологии, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности» (ВНИТИБП), 141142, Московская область, Щёлковский р-н, пос. Биокомбината, Россия; ассистент кафедры биотехнологии, ФГБОУ ВО «Российский государственный аграрный университет – МСХА имени К.А. Тимирязева», 127434, Москва, Россия. E-mail: varvara.ustanova1995@gmail.com

Участие авторов: Лобанова В.А. – концепция и дизайн исследования, сбор и статистическая обработка данных, разработка и калибровка математической модели, построение симуляций, интерпретация результатов, написание текста; Клюкина В.И. – концепция и дизайн исследования, интерпретация результатов, консультативная помощь, редактирование текста, утверждение окончательной версии статьи.

Финансирование. Исследование выполнено за счёт государственного бюджета.

Благодарности. Авторы выражают благодарность старшему научному сотруднику ООО «M&S Decisions» В.В. Соколову за консультативную помощь в ходе калибровки и валидации математической модели.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 07.08.2021

Принята в печать 07.10.2021

Опубликована 31.10.2021

ORIGINAL ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-75>

Optimization of rabies (*Rhabdoviridae: Lyssavirus*) dog vaccination schedule using a mathematical model

Varvava A. Lobanova^{1,2}, Valentina I. Klyukina¹

¹FSBI «All-Russian Research and Technological Institute of Biological Industry», 141142, Moscow Region, Shchelkovsky district, Biokombinat vill., Russia;

²FSBEI HE «Russian State Agrarian University – Moscow Timiryazev Agricultural Academy», 127434, Moscow, Russia

Introduction. Most cases of human rabies are caused by dog (*Canis lupus familiaris*) bites. Therefore, the implementation of vaccination programs of these animals is one of the urgent tasks.

The work **aims** to identify the factors influencing the production of antirabies virus-neutralizing antibodies (VNAs) in vaccinated dogs, and to formulate recommendations for adjusting the vaccination schedule using mathematical modeling (MM).

Material and methods. We used a fixed-effects modeling procedure to estimate the two-compartment model parameters using log-transformed data (obtained by RFFIT, rapid fluorescent focus inhibition test; and FAVN, fluorescent antibody virus-neutralization test) on the VNAs levels in the serum of vaccinated dogs.

Results. More vigorous immune response after a two-dose primary vaccination is formed in juvenile dogs at the age of 3 months to 1 year compared to the adult dogs. Following the primary vaccination and revaccination 1 year after, VNAs were produced more intensively in adult stray dogs than in domestic dogs.

Discussion. The short-term immune response observed in dogs aged up to 3 months is due to the presence of colostral antibodies and the active growth of the organism at this age. The results of our study confirm that most of the dogs have a level of antirabies VNAs of ≥ 0.5 IU/ml up to two or more years following immunization. However, only regular annual revaccination ensures the protective VNAs level in animals that responded poorly to vaccination due to various factors.

Conclusion. The following antirabies vaccination schedule is recommended: primary vaccination of the dog at the age of 3 months up to 1 year with 1–2 month intervals, then revaccination annually. This work also demonstrates the possibility of a wider application of MM methods for solving problems of vaccine prevention.

Keywords: rabies, prevention and control, virus-neutralizing antibodies, vaccination, mathematical modeling, non-linear modeling

For citation: Lobanova V.A., Klyukina V.I. Optimization of rabies (*Rhabdoviridae: Lyssavirus*) dog vaccination schedule using a mathematical model. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2021; 66(5): 354-367. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-75>

For correspondence: Varvara A. Lobanova, Postgraduate Student of the Immunology Department, FSBI «All-Russian Research and Technological Institute of Biological Industry», 141142, Moscow Region, Shchelkovsky district, Biokombinat vill., Russia; Assistant Professor of Biotechnology, FSBEI HE «Russian State Agrarian University – Moscow Timiryazev Agricultural Academy», 127434, Moscow, Russia. E-mail: varvara.ustinova1995@gmail.com

Information about the authors:

Lobanova V.A., <https://orcid.org/0000-0001-9757-784X>

Klyukina V.I., <https://orcid.org/0000-0002-4295-1424>

Contribution: Lobanova V.A. – research concept and design, data collection and exploration, mathematical model development and calibration, preparing of the mathematical model simulations, interpretation of research results, writing of the text; Klyukina V.I. – research concept and design, interpretation of research results, consultations, editing of the text, approval of the final version of the article.

Funding. The research was funded by the State budget.

Acknowledgement. The authors express their gratitude to Viktor V. Sokolov, Senior Researcher, «M&S Decisions» LLC, for his advice in the course of data exploration and mathematical model calibration.

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

Received 07 August 2021
Accepted 07 October 2021
Published 31 October 2021

Введение

Бешенство (rabies) – острая особо опасная нейротропная инфекция животных и человека, от которой ежегодно во всём мире умирает около 59 тыс. человек. Половина населения планеты

проживает в эндемичных по этому заболеванию районах, и более 80% смертей происходят в сельской местности, где широко распространено бешенство домашних и диких плотоядных (*Carnivora*), а доступ к медицинскому обслуживанию ограничен или

отсутствует. Подавляющее большинство случаев бешенства людей вызвано укусами домашних и диких собак (*Canis lupus familiaris*), поэтому в настоящее время для борьбы с данной инфекцией в ряде стран организованы кампании массовой вакцинации представителей этого вида [1]. Актуальной задачей является контроль напряжённости поствакцинального иммунитета, необходимый при планировании программ антирабической вакцинации. Для оценки уровня вируснейтрализующих антител (ВНА) в сыворотке крови животных Международным эпизоотическим бюро (МЭБ; World Organisation for Animal Health, OIE) рекомендованы методы RFFIT (rapid fluorescent focus inhibition test, тест быстрого ингибирования фокусов флюоресценции) и FAVN (fluorescent antibody virus neutralization test, тест нейтрализации вируса флюоресцентными антителами) [2].

Применение методов математического моделирования (ММ) позволяет конкретизировать и количественно охарактеризовать теоретические и практические аспекты различных биологических процессов [3]. ММ представляет собой неотъемлемую составляющую при разработке лекарственных средств [4, 5], изучении иммунологических процессов [6], а также планировании и оценке эффективности программ массовой вакцинации животных [7, 8].

Целью нашей работы было выявить факторы, влияющие на синтез ВНА к вирусу бешенства у вакцинированных собак, а также сформировать рекомендации по корректировке схемы вакцинации животных в зависимости от их физиологического статуса с использованием методов ММ.

Материал и методы

Данные о содержании вируснейтрализующих антител к вирусу бешенства в сыворотке крови собак. В ходе разработки математической модели использованы агрегированные литературные данные о концентрациях антирабических ВНА в сыворотке крови вакцинированных собак, полученные методами RFFIT и FAVN в 3 исследованиях на временном интервале до 3 лет после первой вакцинации (всего 14 опытных групп, 180 измерений) (рис. 1, доп. табл. 1*¹) [9–11].

Предварительно была проведена работа по тщательному выявлению различий между идентичными группами из разных исследований, обоснованию указанных различий и исключению из датасета аутлайеров (подробности этой части работы в настоящей статье не приводятся). Данные по взрослым домашним собакам с регулярной ежегодной ревакцинацией из исследования R. Pimburage и соавт., 2017 [10] исключены из датасета в связи с существенным несоответствием другим имеющимся результатам. Информация по домашним щенкам в возрасте до 3 мес из исследования R. Wallace и соавт., 2017 [11] не включена в калибровочный датасет в связи с «шумностью» данных. Также были ис-

ключены отдельные значения из групп «домашние щенки 3–4 мес» (3 измерения) и «домашние щенки от 4 мес до 1 года» (1 измерение) исследования R. Wallace и соавт., 2017 [11].

Разработка и калибровка модели. Нами разработана, откалибрована и провалидирована двухкомпарментная модель, учитывающая различную интенсивность антителогенеза после первичной вакцинации и ревакцинации животных (рис. 2) [12]. Результаты исследования F. Cliquet и соавт. подтверждают наличие линейной зависимости между результатами RFFIT и FAVN, что позволило соотнести данные, полученные разными методами, непосредственно внутри математической модели [13]. В предлагаемой модели динамика уровня ВНА, вне зависимости от методологии измерения и сроков вакцинации, определяется одними и теми же фитируемыми параметрами: константой абсорбции ka , отражающей динамику синтеза и накопления ВНА в сыворотке крови собак; константой элиминации k_{el} , описывающей динамику деградации ВНА, а также константами перетока ВНА из центрального компартамента в периферический (k_{12}) и обратно (k_{21}).

Определяемые методами RFFIT и FAVN уровни ВНА к вирусу бешенства представлены в виде суммы концентраций ВНА (формула 1), синтезированных в результате первичной вакцинации животных, а также ревакцинации через 1–2 мес и 1 год после первого введения вакцины:

$$VNA_{\log} = \ln(Ac_1 + Ac_2 + Ac_3) \quad (1),$$

где VNA_{\log} ($VNA_{RFFIT_{\log}}$ и $VNA_{FAVN_{\log}}$) – уровни ВНА, определяемые методами RFFIT и FAVN соответственно;

Ac_1 , Ac_2 и Ac_3 – концентрации в сыворотке крови ВНА, синтезируемых в результате первичной вакцинации, ревакцинации спустя 1–2 мес и 1 год соответственно.

Калибровку модели проводили на лог-трансформированных данных. Лог-трансформация позволяет уменьшить степень вариабельности показателей и приводит их к большему соответствию нормальному распределению. Помимо этого, с её помощью можно лучше учесть нижний диапазон концентраций, что особенно актуально в связи с установленным на данный момент протективным уровнем ВНА 0,5 МЕ/мл. Данные об их концентрациях вводились в модель в абсолютных значениях (МЕ/мл). В качестве оптимальной для лог-трансформированных данных о содержании ВНА в сыворотке крови собак (полученных методами RFFIT и FAVN) определена аддитивная остаточная ошибка (формулы 2 и 3 соответственно):

$$y_1 = VNA_{RFFIT_{\log}} + a_1 \times e \quad (2),$$

$$y_2 = VNA_{FAVN_{\log}} + a_2 \times e \quad (3),$$

где y_1 и y_2 – натуральные логарифмы наблюдаемых значений ВНА, полученных методами RFFIT и FAVN соответственно; $VNA_{RFFIT_{\log}}$ и $VNA_{FAVN_{\log}}$ –

*¹дополнительные материалы, стр. 7.

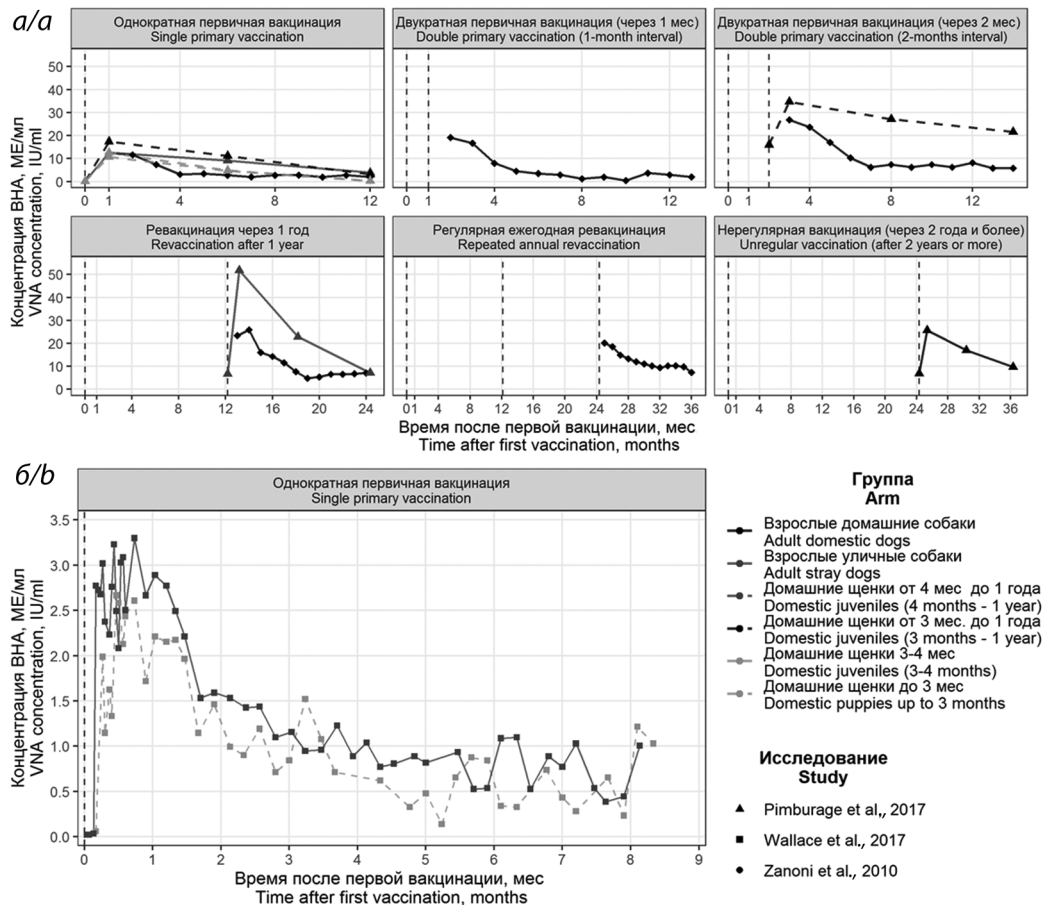


Рис. 1. Данные о содержании антирабических вируснейтрализующих антител (ВНА) в сыворотке крови собак, использованные для калибровки математической модели: *a* – полученные методом RFFIT, *б* – полученные методом FAVN.

Fig. 1. Data on the antirabies virus-neutralizing antibodies (VNAs) levels in dogs' serum used for mathematical model calibration: *a*), obtained by the RFFIT method; *b*), obtained by the FAVN method.

Note. Vertical dashed lines represent vaccination times.

предсказываемые моделью значения; a_1 и a_2 – остаточные ошибки для каждого из способов измерения; $e = 2,71828$ (основание натурального логарифма).

Различие в полученных методами RFFIT и FAVN концентрациях ВНА описывается параметром условной «биодоступности» F , распределённым логнормально, что позволяет представить вакцинацию в виде условной дозы размерностью 1. Модель позволяет учитывать разницу в динамике синтеза ВНА при первичной и повторной вакцинации путём введения отдельных фитируемых параметров $F1$, $F2$, $F3$. Соотношение между ними для RFFIT и FAVN определяется фитируемым параметром *coef*: значения $F1_{FAVN}$, $F2_{FAVN}$, $F3_{FAVN}$ получены при делении на значение *coef* параметров $F1_{RFFIT}$, $F2_{RFFIT}$, $F3_{RFFIT}$ соответственно. Время начала синтеза ВНА после первичного контакта с антигеном выражали параметром t_{lag} , который, как и параметр ka , фитировали только на данных, полученных методом FAVN.

При моделировании динамики уровня ВНА важно учитывать начальные значения данного показателя до первичной вакцинации. В связи с отсутствием ин-

формации о содержании ВНА в сыворотке крови собак до вакцинации для каждой группы эти значения фитировались отдельно для методов RFFIT (параметр BLr) и FAVN (BLf).

Фитируемые параметры для разработанной системы обыкновенных дифференциальных уравнений были откалиброваны на основе полученных методами RFFIT и FAVN данных о содержании ВНА в сыворотке крови вакцинированных животных с использованием нелинейного метода моделирования с фиксированными эффектами (табл. 1). Качество модели оценивалось по следующим критериям: изменение значения целевой функции (логарифм функции правдоподобия; информационный критерий Акаике – Akaike's information criterion, AIC), контроль диагностических графиков (доп. рис. 1*², 2*³), минимизация относительной стандартной ошибки (relative standard error, RSE), стабильность определения параметров при старте модели с различных начальных значений.

*²дополнительные материалы, стр. 4.

*³дополнительные материалы, стр. 5.

Ковариационный анализ позволил определить влияние различных характеристик популяции животных на динамику образования ВНА. Так, на константу перетока ВНА из центрального компартмента в периферический (k_{12}) влияют условия содержания собак (яв-

ляется ли собака домашней или уличной). Для уличных собак параметр k_{12} определяется через параметр $\beta_{-k_{12}}$ (уличные собаки) (формула 4):

$$k_{12} \text{ (для уличных собак)} = k_{12} \times e^{\beta_{-k_{12}} \text{ (уличные собаки)}} \quad (4).$$

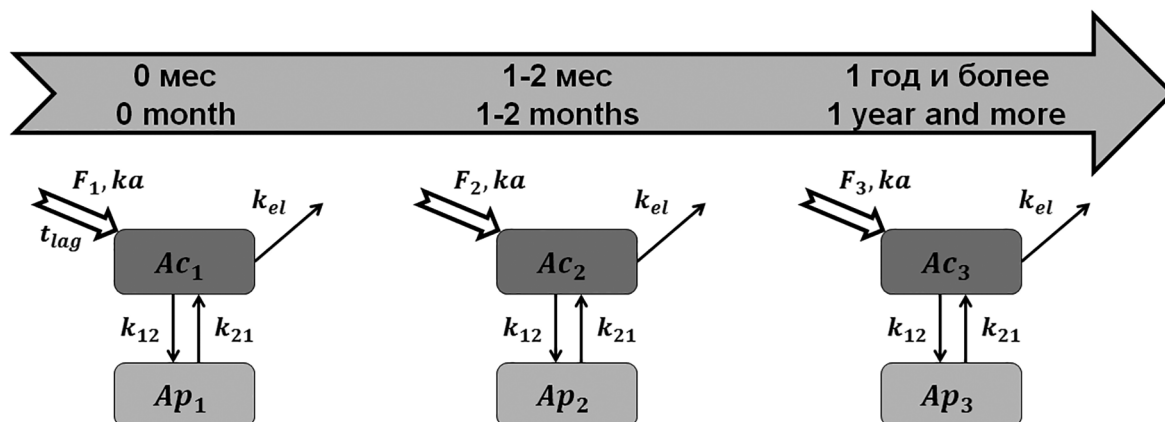


Рис. 2. Структурная математическая модель синтеза вируснейтрализующих антител к вирусу бешенства после вакцинации собак.

Fig. 2. Structural mathematical model of the synthesis of antirabies virus-neutralizing antibodies after vaccination of dogs.

Таблица 1. Параметры разработанной математической модели

Table 1. Parameters of the developed mathematical model

Параметр, единицы измерения Parameter, units	Среднее значение (M) Mean value (M)	Величина RSE (%) RSE value (%)	p-критерий p-value	Дополнительные характеристики и комментарии Additional features and comments
BLr , МЕ/мл BLr , IU/ml	0,1	27,9	–	–
BLf , МЕ/мл BLf , IU/ml	0,0227	30,8	–	–
$F1_{RFFIT}$	281	29,2	–	–
$F2_{RFFIT}$	229	36,6	–	–
$F3_{RFFIT}$	453	31,3	–	–
$coef$	9,82	17,4	–	–
ka , сут ⁻¹ ka , days ⁻¹	0,0237	26,4	–	Откалиброваны на данных, полученных методом FAVN Fitted using FAVN data
t_{lag} , сут t_{lag} , days	3,98	0,69	–	–
k_{ep} , сут ⁻¹ k_{ep} , days ⁻¹	0,00095	–	–	Зафиксирован Fixed
k_{12} , сут ⁻¹ k_{12} , days ⁻¹	0,203	24,9	–	–
$\beta_{-k_{12}}$ (уличные собаки) $\beta_{-k_{12}}$ (stray dogs)	-0,605	39,2	0,011	См. формулу 4 See equation 4
k_{21} , дни ⁻¹ k_{21} , days ⁻¹	0,00166	16,9	–	–
$\beta_{-k_{21}}$ (щенки 3 мес – 1 год) $\beta_{-k_{21}}$ (juveniles aged 3 months – 1 year)	0,935	21,8	<0,001	См. формулу 5 See equation 5
$\beta_{-k_{21}}$ (щенки до 3 мес) $\beta_{-k_{21}}$ (puppies up to 3 months)	-1,64	28,9	<0,001	См. формулу 6 See equation 6
a_1 , МЕ/мл a_1 , IU/ml	0,0559	7,54	–	См. формулу 2 See equation 2
a_2 , МЕ/мл a_2 , IU/ml	0,475	7,37	–	См. формулу 3 See equation 3

Примечание. RSE – относительная стандартная ошибка; «–» – отсутствие данных.

Note. RSE, relative standard error; «–» indicates the absence of data.

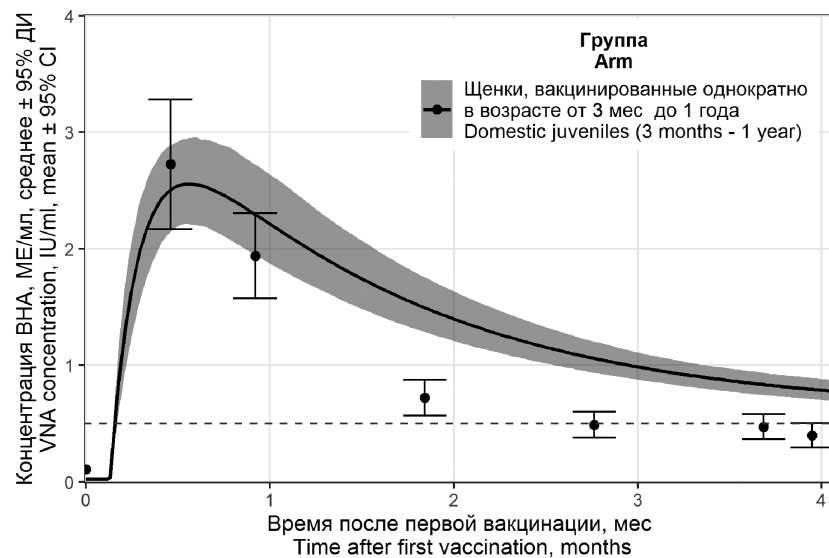


Рис. 3. Валидация математической модели на данных J. Minke и соавт. [14] (метод определения вируснейтрализующих антител (ВНА) FAVN).

Примечание. Точками обозначены данные J. Minke и соавт. [14] (со стандартной ошибкой среднего – standard error of the mean, SEM), линиями – модельные предсказания (с 95% доверительным интервалом, ДИ). Горизонтальная пунктирная линия обозначает протективный уровень антител 0,5 МЕ/мл.

Fig. 3. Validation of the mathematical model using the data from J. Minke et al. [14] (FAVN as a method for virus-neutralizing antibodies (VNAs) detection).

Note. The dots represent the data from J. Minke et al. [14] (with the standard error of the mean, SEM), and the lines represent the model predictions (with 95% confidence interval, CI). The horizontal dashed line indicates a protective antibody level of 0.5 IU/ml.

Кроме того, нами выявлено влияние возраста на константу перетока ВНА из периферического компартмента в центральный. Для домашних щенков в возрасте до 3 мес и от 3 мес до 1 года параметр k_{21} определяется через параметры $\beta_{k_{21}}$ (щенки до 3 мес) и $\beta_{k_{21}}$ (щенки 3 мес – 1 год) соответственно (формулы 5 и 6 соответственно):

$$k_{21} \text{ (для щенков до 3 мес)} = k_{21} \times e^{\beta_{k_{21}}} \text{ (щенки до 3 мес)} \quad (5);$$

$$k_{21} \text{ (для щенков 3 мес – 1 год)} = k_{21} \times e^{\beta_{k_{21}}} \text{ (щенки 3 мес – 1 год)} \quad (6).$$

Программное обеспечение. Разработку и анализ математической модели проводили с использованием программы Monolix версии 2019R2 (Lixoft, Франция). Подготовку, эксплораторный анализ датасета, а также валидацию модели и построение модельных симуляций выполняли с применением программного обеспечения R версии 3.5.1. На симуляционных графиках и в таблицах с фармакокинетическими параметрами ВНА представлены средние значения (M) с 95% доверительными интервалами (ДИ), количество симулируемых популяций $n = 1000$. Различия определяли как статистически достоверные при уровне значимости (p -критерий) $p \leq 0,05$.

Результаты

Валидация модели. Разработанная математическая модель достоверно описывает агрегированные литературные данные содержания антирабических ВНА у вакцинированных собак, полученные методами RF-

FIT и FAVN (доп. рис. 1*² и 2*³). При этом наблюдается перепредсказание моделью концентраций ВНА для показателей, полученных методом RFFIT и превышающих 20 МЕ/мл (доп. рис. 1, α^{*2} и 1, σ^{*2}).

Также была проведена внешняя валидация модели на литературных данных, не вошедших в калибровочный датасет [14]. Модель хорошо описывает изменение концентрации ВНА в первый месяц после вакцинации, однако недопредсказывает снижение их уровня через 1 мес после инъекции (рис. 3). Данные в исследовании J. Minke и соавт. были получены на небольшом количестве 3–4-месячных щенков породы бигль, и различия в ответе на вакцинацию между биглями и другими породами собак ранее уже описывались в исследованиях [15]. В связи с отсутствием для собак этой породы данных, полученных методом RFFIT, не представляется возможным установить влияние породной принадлежности на динамику уровня ВНА.

Откалиброванные при помощи модели начальные значения антирабических ВНА в сыворотке крови собак до вакцинации составили 0,1 МЕ/мл для метода RFFIT и 0,0227 МЕ/мл – для метода FAVN, что полностью согласуется с полученными ранее различными авторами сведениями об уровне ВНА до вакцинации ниже порогового протективного значения 0,5 МЕ/мл (табл. 1) [10, 14].

Различия в содержании вируснейтрализующих антител у домашних собак разных возрастов. Оценено влияние на уровень ВНА к вирусу бешенства та-

*²дополнительные материалы, стр. 4; *³дополнительные материалы, стр. 5.

ких параметров, как возраст животных и условия их содержания (является ли собака домашней или уличной). Разработанная модель учитывает также различный эффект первичной вакцинации и последующих ревакцинаций на синтез ВНА.

При однократной вакцинации площади под фармакокинетической кривой «концентрация–время» (area under the curve, AUC) для ВНА, выявляемых в течение 1 года после вакцинации (AUC_{365}) у взрослых домашних собак и домашних щенков в возрасте 3 мес – 1 год, оказываются сопоставимыми (табл. 2). Не выявлено также существенных различий в максимальных концентрациях ВНА (C_{max}) в сыворотке крови животных данных возрастных групп (табл. 2), однако при симуляции временных профилей содержания ВНА зарегистрированы более высокие значения у щенков спустя 2 мес и более после введения вакцины, что может свидетельствовать о лучшей иммунологической защите на протяжении всего года после проведения вакцинации (рис. 4). При сравнении литературных данных о концентрациях ВНА у собак разных возрастов отмечены более высокие уровни ВНА у домашних щенков от 3 мес до 1 года по сравнению с показателями взрослых домашних собак после двукратной вакцинации с 2-месячным интервалом (рис. 1, а). Различия установлены не только для общего профиля концентрации ВНА в течение 1-годового поствакцинального периода (рис. 5), но и для AUC_{365} (табл. 2). Подобный феномен может быть обусловлен как разницей в массе животных и, следовательно, в объёме распределения вакцинного препарата и синтезированных впоследствии ВНА, так и неодинаковой сте-

пенью интенсивности иммунного ответа у особей разных возрастов. Отсутствие точной информации о массе и породной принадлежности собак не позволяет включить в модель ковариаты, учитывающие данный аспект развития животных.

Не установлено достоверных различий в содержании ВНА у щенков в возрасте до 3 мес, рождённых от вакцинированных и ранее не вакцинированных собак (рис. 1, а), поэтому в калибровочном датасете эти 2 группы объединены в категорию «домашние щенки до 3 мес». Несформированность иммунной системы у щенков в этом возрасте обуславливает низкую устойчивость во времени гуморального иммунитета к возбудителю бешенства как при однократной, так и при двукратной первичной вакцинации с 1- или 2-месячным интервалом (рис. 4, 5).

Различия в содержании вируснейтрализующих антител у домашних и уличных собак. Нас интересовало также, влияют ли условия, в которых проживает животное, на интенсивность иммунного ответа: домашние собаки живут в более благоприятных условиях, чем уличные, которые, однако, лучше приспособлены к различным изменениям окружающей среды и при этом чаще контактируют с антигенами вируса бешенства. Установлено, что при первичной вакцинации (рис. 4; табл. 2), а также при ревакцинации через 1 год и более после первого введения вакцинного препарата у взрослых уличных собак ВНА синтезируются более интенсивно, чем у домашних (рис. 1, а; рис. 6; табл. 3). Это проявляется как в различных максимальных значениях концентраций ВНА (C_{max}), так и в неодинаковой площади под

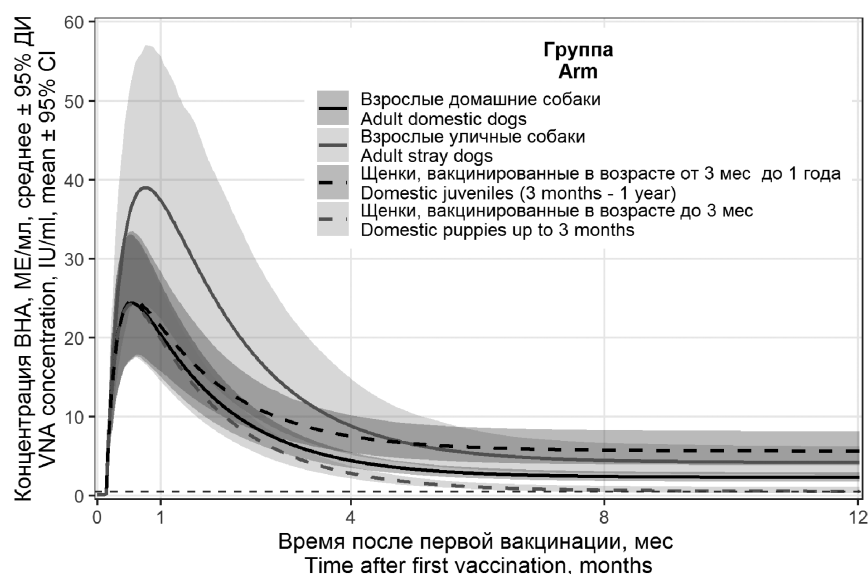


Рис. 4. Содержание вируснейтрализующих антител (ВНА) в сыворотке крови собак после однократной первичной вакцинации (метод определения антител RFFIT), результаты модельных симуляций.

Примечание. Горизонтальная пунктирная линия обозначает протективный уровень антител 0,5 МЕ/мл; ДИ – доверительный интервал.

Fig. 4. Virus-neutralizing antibodies (VNAs) levels in dogs' serum after a single primary vaccination (RFFIT as a method for antibodies detection): the results of model simulations.

Note. The horizontal dashed line indicates a protective antibody level of 0.5 IU/ml; CI is the confidence interval.

фармакокинетической кривой для ВНА за второй и третий годы после вакцинации (табл. 3). При этом время достижения максимальных концентраций ВНА (T_{max}) в сыворотке крови взрослых уличных собак увеличено на 5–6 сут по сравнению с домашними (табл. 2).

Оптимизация схемы вакцинации домашних собак. На основании модельных симуляций уровней ВНА в сыворотке крови домашних собак, вакцинированных против бешенства по различным схемам, установлено, что длительный гуморальный иммунный ответ формируется при ежегодной ревакцинации независимо от того, была ли первая вакцинация одно- или двукратной. В связи с несформированностью иммунной системы у щенков в возрасте до 3 мес и высокой вероятностью наличия у них колостральных антител мы не рекомендуем проводить первую вакцинацию в данном возрас-

те. Несмотря на то что протективный уровень ВНА на протяжении первого года после вакцинации достигается уже при первичном введении вакцинного препарата как взрослым особям, так и щенкам в возрасте 3 мес – 1 год, это не исключает возможности слабого гуморального ответа на первую вакцинацию у отдельных животных. В этой связи можно рекомендовать двукратную вакцинацию собак в возрасте от 3 мес с введением второй дозы спустя 1–2 мес после первой. При этом проведение первичной вакцинации в возрасте от 3 мес до 1 года позволяет обеспечить более высокие концентрации ВНА в первый год после вакцинации и, следовательно, снизить риск заражения животного при контакте с возбудителем бешенства в данный период. Таким образом, мы рекомендуем следующую общую схему вакцинации: первую и вторую вакцинацию проводить в возрасте от 3 мес до 1 года с 1–2-месячным

Таблица 2. Фармакокинетические параметры вируснейтрализующих антител в первый год после вакцинации собак, результаты модельных симуляций (метод определения антител RFFIT)

Table 2. Pharmacokinetic parameters of virus-neutralizing antibodies in the first year after dog vaccination: the results of model simulations (RFFIT as a method for antibodies detection)

Схема вакцинации Vaccination schedule	Группа собак Age	Площадь под фармакокинетической кривой AUC_{365}^* , МЕ/мл Area under the curve AUC_{365}^* , IU/ml	Максимальная концентрация (C_{max})*, МЕ/мл Maximum concentration (C_{max})*, IU/ml	Время достижения максимальной концентрации (T_{max}), сут Time to reach maximum concentration (T_{max}), days
Однократная первичная вакцинация Single primary vaccination	Взрослые уличные Adult stray dogs	3819 (2356; 5749)	38,84 (25,32; 58,73)	23
	Взрослые домашние Adult domestic dogs	2119 (1678; 2691)	24,63 (18,21; 33,02)	17
	Домашние щенки от 3 мес до 1 года Domestic juveniles 3 months – 1 year	3154 (2313; 4224)	24,97 (18,52; 33,67)	18
	Домашние щенки до 3 мес Domestic puppies up to 3 months	1569 (1211; 2019)	24,46 (18,12; 32,82)	16
Двукратная первичная вакцинация (через 1 мес) Double primary vaccination (1-month interval between doses)	Взрослые уличные Adult stray dogs	6785 (4084; 10 221)	60,76 (36,92; 93,83)	44
	Взрослые домашние Adult domestic dogs	3729 (3033; 4609)	36,25 (27,36; 48,53)	40
	Домашние щенки от 3 мес до 1 года Domestic juveniles 3 months – 1 year	5520 (4200; 7207)	37,92 (28,60; 50,54)	40
	Домашние щенки до 3 мес Domestic puppies up to 3 months	2782 (2153; 3611)	35,39 (26,60; 47,80)	40
Двукратная первичная вакцинация (через 2 мес) Double primary vaccination (2-months interval between doses)	Взрослые уличные Adult stray dogs	6686 (4018; 10 085)	48,24 (28,20; 76,14)	76
	Взрослые домашние Adult domestic dogs	3675 (2989; 4527)	28,83 (21,09; 39,96)	71
	Домашние щенки от 3 мес до 1 года Domestic juveniles 3 months – 1 year	5386 (4105; 7019)	31,51 (23,16; 43,50)	72
	Домашние щенки до 3 мес Domestic puppies up to 3 months	2770 (2141; 3599)	27,43 (19,39; 38,78)	71

Примечание. * – данные представлены в виде среднего значения (M) с 95% доверительным интервалом.

Note. *, data are presented as mean (M) with 95% confidence interval.

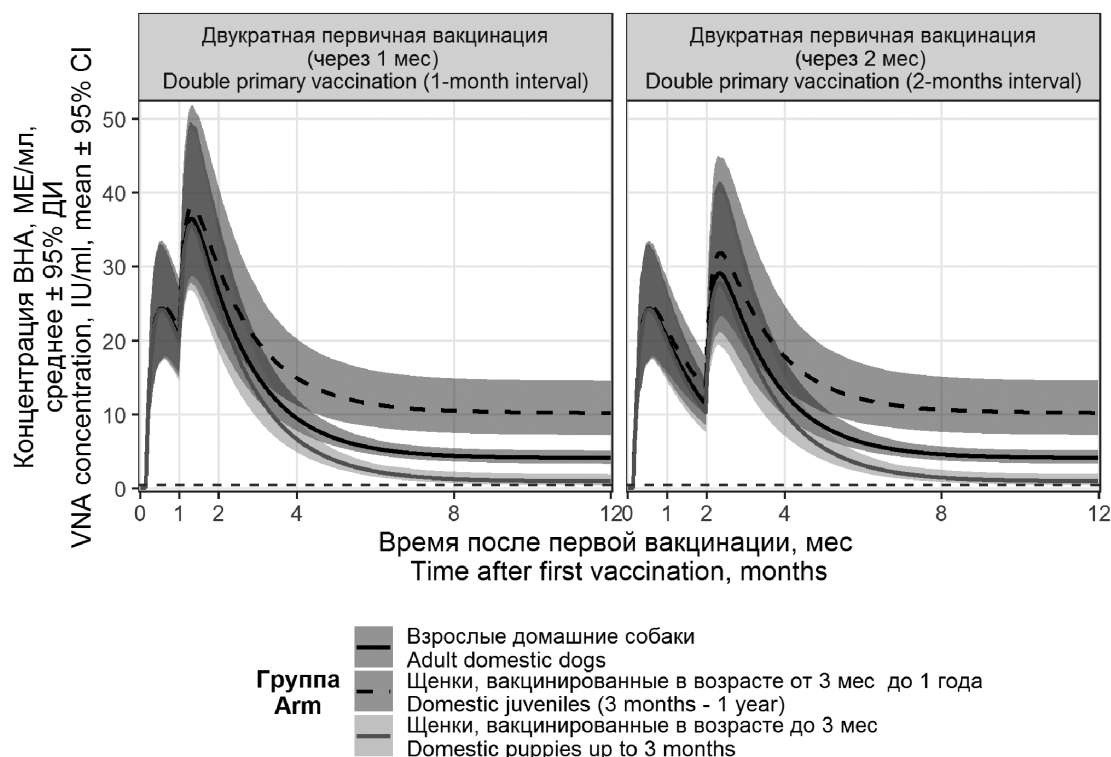


Рис. 5. Содержание вируснейтрализующих антител (ВНА) в сыворотке крови собак после двукратной первичной вакцинации с интервалом 1 и 2 мес (метод определения антител RFFIT), результаты модельных симуляций.

Примечание. Горизонтальная пунктирная линия обозначает протективный уровень антител 0,5 МЕ/мл.

Fig. 5. Virus-neutralizing antibodies (VNAs) levels in dogs' serum after double primary vaccination with an interval of 1 and 2 months (RFFIT as a method for antibodies detection): the results of model simulations.

Note. The horizontal dashed line indicates a protective antibody level of 0.5 IU/ml.

Таблица 3. Фармакокинетические параметры вируснейтрализующих антител у домашних и уличных собак, результаты модельных симуляций (метод определения антител RFFIT)

Table 3. Pharmacokinetic parameters of virus-neutralizing antibodies in domestic and stray dogs: the results of model simulations (RFFIT as a method for antibodies detection)

Группа собак Arm	Схема вакцинации Vaccination schedule	Площадь под фармакокинетической кривой AUC*, МЕ/мл Area under the curve AUC*, IU/ml			Максимальная концентрация (C _{max})*, МЕ/мл Maximum concentration (C _{max})*, IU/ml		
		1 год 1 st year	2 год 2 nd year	3 год 3 rd year	1 год 1 st year	2 год 2 nd year	3 год 3 rd year
Взрослые уличные Adult stray dogs	Ревакцинация через 1 год Revaccination after 1 year	3819 (2356; 5749)	7586 (4641; 11 297)	3875 (2466; 5707)	38,84 (25,32; 58,73)	66,02 (39,85; 99,92)	–
	Регулярная ежегодная ревакцинация Repeated annual revaccination			9941 (6032; 14 820)			72,49 (43,76; 109,24)
	Нерегулярная вакцинация (через 2 года и более) Unregular vaccination (after 2 years or more)		1520 (972; 2310)	7576 (4636; 11 281)		–	65,98 (39,83; 99,87)
Взрослые домашние Adult domestic dogs	Ревакцинация через 1 год Revaccination after 1 year	2119 (1678; 2691)	4182 (3347; 5242)	2153 (1754; 2623)	24,63 (18,21; 33,02)	41,39 (29,13; 55,81)	–
	Регулярная ежегодная ревакцинация Repeated annual revaccination			5480 (4343; 6845)			44,95 (31,97; 60,31)
	Нерегулярная вакцинация (через 2 года и более) Unregular vaccination (after 2 years or more)		855 (659; 1101)	4180 (3343; 5239)		–	41,38 (29,12; 55,80)

Примечание. * – данные представлены в виде среднего значения (M) с 95% доверительным интервалом; «–» – расчеты не проводились.

Note. *, data are presented as mean (M) with 95% confidence interval; «–» indicates the absence of data.

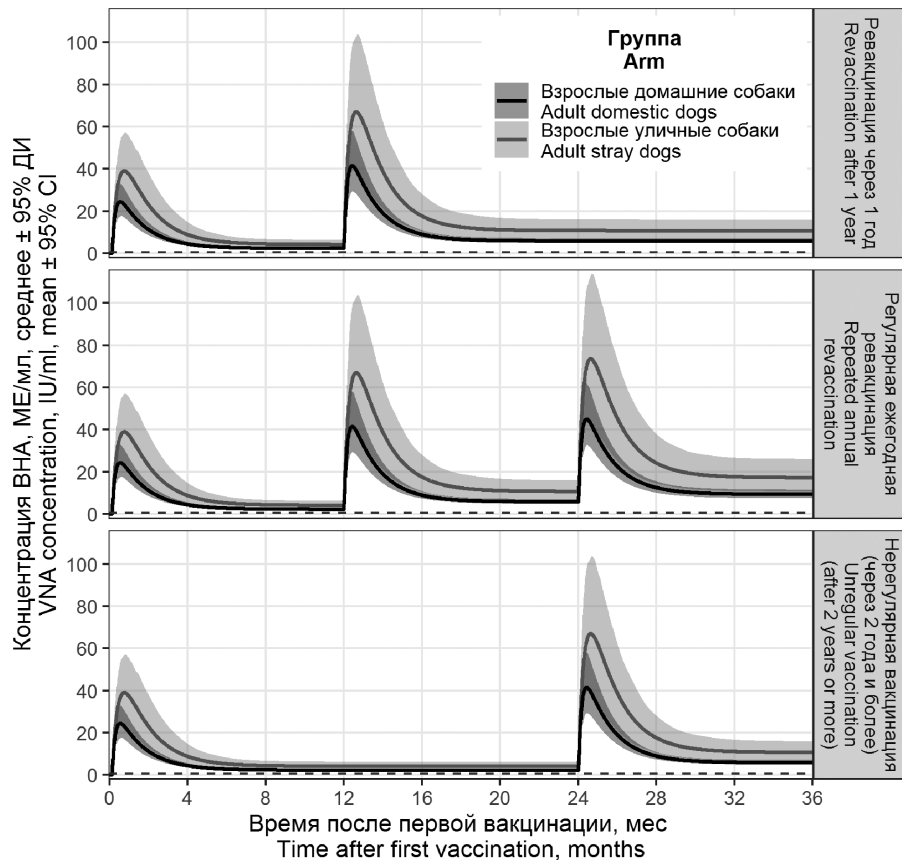


Рис. 6. Содержание вируснейтрализующих антител (ВНА) в сыворотке крови собак при ревакцинации через 1 год или позже от первого введения вакцины (метод определения антител RFFIT), результаты модельных симуляций.

Примечание. Горизонтальная пунктирная линия обозначает протективный уровень антител 0,5 МЕ/мл.

Fig. 6. Virus-neutralizing antibodies (VNAs) level in dogs' serum following the revaccination one year or more after the first vaccine administration (RFFIT as a method for antibodies detection): the results of model simulations.

Note. The horizontal dashed line indicates a protective antibody level of 0.5 IU/ml.

интервалом, в дальнейшем осуществлять ежегодные ревакцинации (рис. 7).

Обсуждение

Для оценки уровней ВНА в сыворотке крови животных МЭБ рекомендованы 2 метода – RFFIT и FAVN [2]. Проведённые к настоящему времени исследования свидетельствуют о высоком уровне корреляции между результатами, полученными по данным методикам [13, 16]. Для удобства интерпретации принят единый для обоих методов протективный порог концентрации ВНА, равный 0,5 МЕ/мл [2], что даёт исследователям основание для интерпретации результатов RFFIT и FAVN как эквивалентных. Однако результаты нашего эксплораторного анализа полученных в этих тестах данных о концентрациях ВНА в сыворотке крови собак свидетельствуют о невозможности принятия их результатов в качестве эквивалентных. На это же указывают различные максимальные уровни ВНА для животных одного возраста (доп. рис. 3*⁴), разное время уменьшения содержания ВНА ниже протективного порога, а также различные значения указанного параметра до вакцинации. Это

приводит к расхождениям результатов при исследовании образцов сывороток с концентрациями ВНА, близкими к 0,5 МЕ/мл [16, 17].

D. Briggs и соавт. полагают, что различия в получаемых результатах обусловлены не применением разных методик, а мутациями в контрольном вирусе бешенства, используемом в различных лабораториях для проведения тестов, и рекомендуют для сравнения результатов RFFIT и FAVN использовать полученные из одной референтной лаборатории охарактеризованные штаммы вируса бешенства [17]. Мы полностью согласны с нашими коллегами и считаем полученный в ходе исследования коэффициент соотношения результатов RFFIT и FAVN ($coef = 9,82$; $RSE = 17,4\%$) уместным исключительно в применении к нашей задаче. Мы не рассматриваем указанное значение в качестве истинного соотношения результатов RFFIT и FAVN и не рекомендуем использование данного параметра в других исследованиях и анализах. Следует отметить, что откали-

*⁴дополнительные материалы, стр. 6.

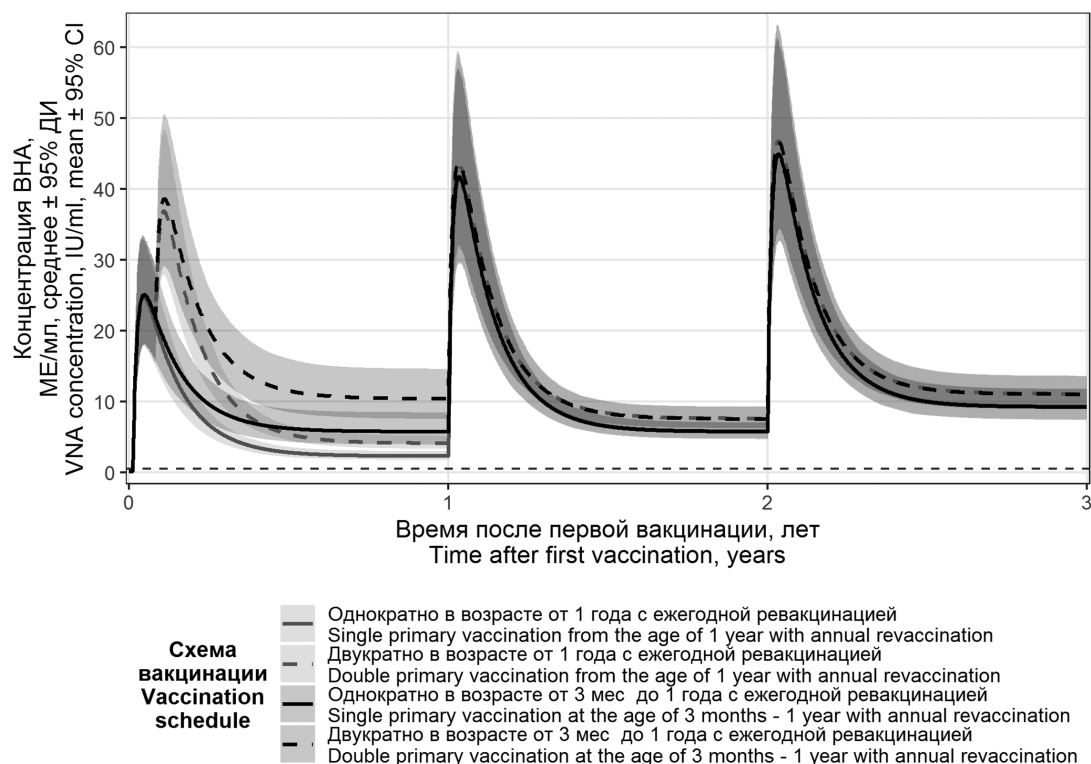


Рис. 7. Содержание вируснейтрализующих антител (ВНА) в сыворотке крови собак при различных схемах вакцинации (метод определения антител RFFIT), результаты модельных симуляций.

Примечание. Горизонтальная пунктирная линия обозначает протективный уровень антител 0,5 ME/мл.

Fig. 7. Virus-neutralizing antibodies (VNAs) levels in dogs' serum following different vaccination schedules (RFFIT as a method for antibodies detection): the results of model simulations.

Note. The horizontal dashed line indicates a protective antibody level of 0.5 IU/ml.

брованные с помощью модели начальные значения концентраций антирабических ВНА в сыворотке крови собак до вакцинации составили 0,1 ME/мл для метода RFFIT и 0,0227 ME/мл – для FAVN, что полностью согласуется с полученными ранее различными авторами сведениями об уровне ВНА до вакцинации ниже порогового протективного значения 0,5 ME/мл (**табл. 1**) [2, 10, 14].

Установление наличия менее длительного гуморального иммунного ответа у собак, вакцинированных в возрасте до 3 мес (**рис. 4, 5**), также соответствует данным других исследователей [15, 18, 19]. Данное явление объясняется как присутствием колостральных антител, препятствующих развитию полноценного гуморального иммунного ответа на введение вакцины, так и активным развитием иммунной системы и организма в целом в этом возрасте [11, 20]. Однако результаты наших исследований не согласуются с представленными Т. Nokireki и соавт., согласно которым у собак до 1 года больше вероятность выявления ВНА в концентрациях <0,5 ME/мл [21]. Это может быть связано с отсутствием в данном исследовании разделения собак на возрастные подгруппы до 3 мес и от 3 мес до 1 года. Также Т. Nokireki и соавт. отметили, что у собак в возрасте до 1 года риск недостижения указанного уровня антител был выше,

если время между вакцинацией и взятием образцов составляло более 3 месяцев, чем при более коротком промежутке времени. Y. Shimazaki и соавт. также отмечали у собак младше 1 года низкие концентрации ВНА, недостаточные для сохранения их протективного уровня в течение 1 года [22]. Подобные расхождения могут быть объяснены наличием в группах большого числа животных, вакцинированных однократно в возрасте до 3 мес.

К сожалению, отсутствие индивидуальных данных и подробной информации о породе, массе и возрасте животных, а также применяемых вакцинных препаратах не позволило нам выявить влияние указанных факторов на динамику содержания ВНА к вирусу бешенства в сыворотке крови собак, как это делали другие авторы [15, 18, 21, 23]. При этом так же, как L. Kennedy с соавт., мы отметили различия в иммунном ответе на вакцинацию против бешенства у щенков породы бигль [15]. По мнению некоторых исследователей, это может быть связано не с породными, а с возрастными особенностями животных [18, 21].

Особую сложность представляет соблюдение сроков ревакцинации уличных собак в связи с затрудненностью контроля за их перемещением и затратами на отлов животных. Наше исследование показывает, что ревакцинация уличных собак с интервалом

в 1, 2 и даже 3 года обеспечивает наличие у них ВНА в концентрациях $\geq 0,5$ МЕ/мл на протяжении всего межвакцинального периода (рис. 6), что согласуется с данными других работ. Как и М. Моог и соавт. [24], мы полагаем, что более длительный по времени гуморальный иммунный ответ будет формироваться у уличных собак при двукратной первичной вакцинации.

Выявленные нами различия в содержании ВНА в сыворотке крови собак после одно- и двукратной первичной вакцинации (рис. 7) служат наглядным примером подтверждения и количественной конкретизации при помощи ММ гипотез, сформулированных ранее на основании результатов экспериментальных исследований. На необходимость двукратной первичной вакцинации и неэффективность однократной вакцинации у собак в возрасте до 1 года указывали многие исследователи [18, 23, 25–27]. Однако для количественной оценки влияния возраста животного и схемы вакцинации на динамику уровней ВНА к вирусу бешенства чаще использовали попарное сравнение групп на основании различных статистических критериев, а также регрессионный анализ [18, 27]. Лишь некоторые авторы применяли для этих целей методы ММ. Так, К. Suzuki и соавт. использовали нелинейную модель смешанных эффектов для оценки гуморального иммунного ответа при антирабической вакцинации собак в Боливии [7].

Вопрос о целесообразности ежегодных ревакцинаций животных (в т.ч. против бешенства) обсуждается на протяжении достаточно длительного времени [28, 29]. Результаты нашей работы (рис. 6), равно как и полученные другими авторами данные, позволяют предполагать у большинства собак наличие в сыворотке крови ВНА к вирусу бешенства в концентрациях $\geq 0,5$ МЕ/мл в течение 2 и более лет после вакцинации [30–32]. Отказ от ежегодных ревакцинаций зачастую аргументируют желанием снизить вероятность проявления побочных эффектов при введении вакцин [33, 34]. Тем не менее мы рекомендуем проводить ежегодную ревакцинацию собак против бешенства в соответствии с российским законодательством¹ и международными рекомендациями [35], что связано с неблагоприятной эпизоотической ситуацией по этому заболеванию на территории Российской Федерации [36]. Регулярная ежегодная ревакцинация

способствует формированию и поддержанию протективных уровней ВНА у особей, недостаточно отвечающих на вакцинацию в силу различных факторов (хронических заболеваний, возраста, породы и др.), что позволяет защитить от бешенства как само животное, так и его хозяев.

Заключение

На основании полученных результатов мы рекомендуем следующую схему вакцинации домашних собак против бешенства: первую и вторую вакцинацию выполнять в возрасте от 3 мес до 1 года с интервалом 1–2 мес, в дальнейшем проводить ежегодные ревакцинации. Дальнейшие исследования позволяют в том числе выработать индивидуальный подход к вопросу вакцинации и учитывать породную принадлежность, массу, возраст, календарь предыдущих прививок и общее состояние здоровья животного для обеспечения большей эффективности вакцинации и продолжительности иммунной защиты против различных инфекций. Кроме того, данная работа демонстрирует возможность более широкого применения методов ММ для решения задач вакцинопрофилактики, в т.ч. при разработке и оценке эффективности новых вакцинных препаратов, и, как можно предположить, послужит дополнительным стимулом к развитию данного направления исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. United Against Rabies Collaboration. First annual progress report: Global Strategic Plan to End Human Deaths from Dog-mediated Rabies by 2030. Geneva; 2019. Available at: <https://www.oie.int/app/uploads/2021/03/zeroby30annualreportfinal.pdf> (accessed September 25, 2021).
2. OIE Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. 2018. Chapter 3.1.17. Rabies (infection with Rabies virus and other Lyssaviruses). Available at: https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahc/current/chapitre_rabies.pdf (accessed September 25, 2021).
3. Helmlinger G., Sokolov V., Peskov K., Hallow K.M., Kosinsky Y., Voronova V., et al. Quantitative systems pharmacology: an exemplar model-building workflow with applications in cardiovascular, metabolic, and oncology drug development. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2019; 8(6): 380–95. <https://doi.org/10.1002/psp4.12426>
4. Glassman P.M., Balthasar J.P. Physiologically-based pharmacokinetic modeling to predict the clinical pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 2016; 43(4): 427–46. <https://doi.org/10.1007/s10928-016-9482-0>
5. Cilliers C., Guo H., Liao J., Christodolu N., Thurber G.M. Multi-scale modeling of antibody-drug conjugates: connecting tissue and cellular distribution to whole animal pharmacokinetics and potential implications for efficacy. *AAPS J.* 2016; 18(5): 1117–30. <https://doi.org/10.1208/s12248-016-9940-z>
6. Кузнецов С.Р. Математическая модель иммунного ответа. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Прикладная математика. Информатика. Процессы управления.* 2015; (4): 72–87.
7. Suzuki K., González E.T., Ascarrunz G., Loza A., Pérez M., Ruiz G., et al. Antibody response to an anti-rabies vaccine in a dog population under field conditions in Bolivia. *Zoonoses Pub. Health.* 2008; 55(8–10): 414–20. <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2008.01126.x>
8. McClure K.M., Gilbert A.T., Chipman R.B., Rees E.E., Pepin K.M. Variation in host home range size decreases rabies vaccination effectiveness by increasing the spatial spread of rabies virus. *J. Anim. Ecol.* 2020; 89(6): 1375–86. <https://doi.org/10.1111/1365-2656.13176>

¹Приказ Минсельхоза России от 25.11.2020 N 705 «Об утверждении Ветеринарных правил осуществления профилактических, диагностических, ограничительных и иных мероприятий, установления и отмены карантина и иных ограничений, направленных на предотвращение распространения и ликвидацию очагов бешенства». Available at: <https://rulaws.ru/acts/Prikaz-Minselhoza-Rossii-ot-25.11.2020-N-705/> (accessed 5 August, 2021).

¹Order of Ministry of Agriculture of Russia dated November 25, 2020, No. 705 «On approval of the Veterinary rules for the implementation of preventive, diagnostic, restrictive and other measures, the establishment and cancellation of quarantine and other restrictions aimed at preventing the spread and elimination of rabies foci» (in Russian). Available at: <https://rulaws.ru/acts/Prikaz-Minselhoza-Rossii-ot-25.11.2020-N-705/> (accessed 5 August, 2021).

9. Zaroni R.G., Bugnon P., Deranleau E., Nguyen T.M., Brügger D. Walking the dog and moving the cat: rabies serology in the context of international pet travel schemes. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 2010; 152(12): 561–8. <https://doi.org/10.1024/0036-7281/a000125>
10. Pimburage R.M.S., Gunatilake M., Wimalaratne O., Balasuriya A., Perera K.A.D.N. Sero-prevalence of virus neutralizing antibodies for rabies in different groups of dogs following vaccination. *BMC Vet. Res.* 2017; 13(1): 133. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1038-z>
11. Wallace R.M., Pees A., Blanton J.B., Moore S.M. Risk factors for inadequate antibody response to primary rabies vaccination in dogs under one year of age. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2017; 11(7): e0005761. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005761>
12. Tozer T.N., Rowland M. *Introduction to Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: the Quantitative Basis of Drug Therapy.* Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
13. Cliquet F., Aubert M., Sagné D., Wasniewski M., Guiot A.L., Lemaitre L., et al. Comparison of antibody responses after vaccination with two inactivated rabies vaccines. *Vet. Microbiol.* 2009; 133(3): 283–6. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.06.024>
14. Minke J.M., Bouvet J., Cliquet F., Wasniewski M., Guiot A.L., Lemaitre L., et al. Comparison of antibody responses after vaccination with two inactivated rabies vaccines. *Vet. Microbiol.* 2009; 133(3): 283–6. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.06.024>
15. Kennedy L.J., Lunt M., Barnes A., McElhinney L., Fooks A.R., Baxter D.N., et al. Factors influencing the antibody response of dogs vaccinated against rabies. *Vaccine.* 2007; 25(51): 8500–7. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.10.015>
16. Meza D.K., Broos A., Becker D.J., Behdenna A., Willett B.J., Viana M., et al. Predicting the presence and titre of rabies virus-neutralizing antibodies from low-volume serum samples in low-containment facilities. *Transbound. Emerg. Dis.* 2021; 68(3): 1564–76. <https://doi.org/10.1111/tbed.13826>
17. Briggs D.J., Smith J.S., Mueller F.L., Schwenke J., Davis R.D., Gordon C.R., et al. A comparison of two serological methods for detecting the immune response after rabies vaccination in dogs and cats being exported to rabies-free areas. *Biologicals.* 1998; 26(4): 347–55. <https://doi.org/10.1006/biol.1998.0162>
18. Berndtsson L.T., Nyman A.K., Rivera E., Klingeborn B. Factors associated with the success of rabies vaccination of dogs in Sweden. *Acta Vet. Scand.* 2011; 53(1): 22. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-53-22>
19. Mansfield K.L., Burr P.D., Snodgrass D.R., Sayers R., Fooks A.R. Factors affecting the serological response of dogs and cats to rabies vaccination. *Vet. Rec.* 2004; 154(14): 423–6. <https://doi.org/10.1136/vr.154.14.423>
20. Nishiura H., Mizumoto K. Epidemiological determinants of successful vaccine development. *Int. J. Med. Sci.* 2013; 10(4): 382–4. <https://doi.org/10.7150/ijms.5689>
21. Nokireki T., Jakava-Viljanen M., Virtala A.M., Sihvonon L. Efficacy of rabies vaccines in dogs and cats and protection in a mouse model against European bat lyssavirus type 2. *Acta Vet. Scand.* 2017; 59(1): 64. <https://doi.org/10.1186/s13028-017-0332-x>
22. Shimazaki Y., Inoue S., Takahashi C., Gamoh K., Etoh M., Kamiyama T., et al. Immune response to Japanese rabies vaccine in domestic dogs. *J. Vet. Med. B. Infect. Dis. Vet. Public Health.* 2003; 50(2): 95–8. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0450.2003.00627.x>
23. Непоклонова И.В., Лосич М.А., Зайкова О.Н., Верховский О.А., Алипер Т.И. Сравнительный анализ факторов формирования антирабического иммунитета у мелких домашних животных. *Ветеринария.* 2017; (4): 26–34.
24. Moore M.C., Davis R.D., Kang Q., Vahl C.I., Wallace R.M., Hanlon C.A., et al. Comparison of anamnestic responses to rabies vaccination in dogs and cats with current and out-of-date vaccination status. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2015; 246(2): 205–11. <https://doi.org/10.2460/javma.246.2.205>
25. Hirayama N., Raharjo Jusa E., Aeny Rochman Noor M., Sakaki K., Ogata M. Immune state of dogs injected with rabies vaccines in the west Java, Indonesia. *Nihon Juigaku Zasshi.* 1990; 52(5): 1099–101. <https://doi.org/10.1292/jvms1939.52.1099>
26. Jakel V., König M., Cussler K., Hanschmann K., Thiel H.J. Factors influencing the antibody response to vaccination against rabies. *Dev. Biol. (Basel).* 2008; 131: 431–7.
27. Olugasa B.O., Aiyedun J.O., Emikpe B.O. Prevalence of antibody against rabies among confined, free-roaming and stray dogs in a transit city of Nigeria. *Vet. Ital.* 2011; 47(4): 453–60.
28. Burr P. Serological testing – an alternative to boosters? *Vet. Microbiol.* 2006; 117(1): 39–42. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2006.04.008>
29. Орлова С.Т., Сидорчук А.А. Новый взгляд на поствакцинальный иммунитет у собак и кошек. Часть 2. Анализ данных, полученных в экспериментах по определению длительности иммунитета у собак. *Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные.* 2016; (1): 18–22.
30. Lakshmanan N., Gore T.C., Duncan K.L., Coyne M.J., Lum M.A., Sterner F.J. Three-year rabies duration of immunity in dogs following vaccination with a core combination vaccine against canine distemper virus, canine adenovirus type-1, canine parvovirus, and rabies virus. *Vet. Ther.* 2006; 7(3): 223–31.
31. Ottiger H.P., Neimeier-Förster M., Stärk K.D., Duchow K., Bruckner L. Serological responses of adult dogs to revaccination against distemper, parvovirus and rabies. *Vet. Rec.* 2006; 159(1): 7–12. <https://doi.org/10.1136/vr.159.1.7>
32. Mauti S., Traoré A., Hattendorf J., Schelling E., Wasniewski M., Schereffer J.L., et al. Factors associated with dog rabies immunisation status in Bamako, Mali. *Acta Trop.* 2017; 165: 194–202. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.10.016>
33. Moore G.E., HogenEsch H. Adverse vaccinal events in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2010; 40(3): 393–407. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.02.002>
34. Valli J.L. Suspected adverse reactions to vaccination in Canadian dogs and cats. *Can. Vet. J.* 2015; 56(10): 1090–2.
35. Guidelines for the vaccination of dogs and cats. WSAVA; 2016. Available at: <https://wsava.org/wp-content/uploads/2020/01/WSAVA-Vaccination-Guidelines-2015.pdf> (accessed September 25, 2021).
36. Караулов А.К., Варкентин А.В., Петрова О.Н., Семёнова Н.А., Баташова Д.С., Коренной Ф.И. Отчет информационно-аналитического центра Управления ветнадзора РСХН (ФГБУ «ВНИИЗЖ») по эпизоотической ситуации в Российской Федерации на 2020 год. Available at: https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/iac/rf/2020/iac2020_all.pdf (accessed September 25, 2021).

REFERENCES

1. United Against Rabies Collaboration. First annual progress report: Global Strategic Plan to End Human Deaths from Dog-mediated Rabies by 2030. Geneva; 2019. Available at: <https://www.oie.int/app/uploads/2021/03/zeroby30annualreportfinal.pdf> (accessed September 25, 2021).
2. OIE Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. 2018. Chapter 3.1.17. Rabies (infection with Rabies virus and other Lyssaviruses). Available at: https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahc/current/chapitre_rabies.pdf (accessed September 25, 2021).
3. Helmlinger G., Sokolov V., Peskov K., Hallow K.M., Kosinsky Y., Voronova V., et al. Quantitative systems pharmacology: an exemplar model-building workflow with applications in cardiovascular, metabolic, and oncology drug development. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2019; 8(6): 380–95. <https://doi.org/10.1002/psp4.12426>
4. Glassman P.M., Balthasar J.P. Physiologically-based pharmacokinetic modeling to predict the clinical pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 2016; 43(4): 427–46. <https://doi.org/10.1007/s10928-016-9482-0>
5. Cilliers C., Guo H., Liao J., Christodolu N., Thurber G.M. Multi-scale modeling of antibody-drug conjugates: connecting tissue and cellular distribution to whole animal pharmacokinetics and potential implications for efficacy. *AAPS J.* 2016; 18(5): 1117–30. <https://doi.org/10.1208/s12248-016-9940-z>
6. Kuznetsov S.R. Mathematical model of the immune response [Математическая модель иммунного ответа]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Prikladnaya matematika. Informatika. Protessy upravleniya.* 2015; (4): 72–87. (in Russian)
7. Suzuki K., González E.T., Ascarrunz G., Loza A., Pérez M., Ruiz G., et al. Antibody response to an anti-rabies vaccine in a dog population under field conditions in Bolivia. *Zoonoses Pub. Health.* 2008; 55(8-10): 414–20. <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2008.01126.x>
8. McClure K.M., Gilbert A.T., Chipman R.B., Rees E.E., Pepin K.M. Variation in host home range size decreases rabies vaccination effectiveness by increasing the spatial spread of rabies virus. *J. Anim. Ecol.* 2020; 89(6): 1375–86. <https://doi.org/10.1111/1365-2656.13176>

9. Zanoni R.G., Bugnon P., Deranleau E., Nguyen T.M., Brügger D. Walking the dog and moving the cat: rabies serology in the context of international pet travel schemes. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 2010; 152(12): 561–8. <https://doi.org/10.1024/0036-7281/a000125>
10. Pimburage R.M.S., Gunatilake M., Wimalaratne O., Balasuriya A., Perera K.A.D.N. Sero-prevalence of virus neutralizing antibodies for rabies in different groups of dogs following vaccination. *BMC Vet. Res.* 2017; 13(1): 133. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1038-z>
11. Wallace R.M., Pees A., Blanton J.B., Moore S.M. Risk factors for inadequate antibody response to primary rabies vaccination in dogs under one year of age. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2017; 11(7): e0005761. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005761>
12. Tozer T.N., Rowland M. *Introduction to Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: the Quantitative Basis of Drug Therapy*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
13. Cliquet F., Aubert M., Sagné L. Development of a fluorescent antibody virus neutralisation test (FAVN test) for the quantitation of rabies-neutralising antibody. *J. Immunol. Methods.* 1998; 212(1): 79–87. [https://doi.org/10.1016/s0022-1759\(97\)00212-3](https://doi.org/10.1016/s0022-1759(97)00212-3)
14. Minke J.M., Bouvet J., Cliquet F., Wasniewski M., Guiot A.L., Lemaître L., et al. Comparison of antibody responses after vaccination with two inactivated rabies vaccines. *Vet. Microbiol.* 2009; 133(3): 283–6. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.06.024>
15. Kennedy L.J., Lunt M., Barnes A., McElhinney L., Fooks A.R., Baxter D.N., et al. Factors influencing the antibody response of dogs vaccinated against rabies. *Vaccine.* 2007; 25(51): 8500–7. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.10.015>
16. Meza D.K., Broos A., Becker D.J., Behdena A., Willett B.J., Viana M., et al. Predicting the presence and titre of rabies virus-neutralizing antibodies from low-volume serum samples in low-containment facilities. *Transbound. Emerg. Dis.* 2021; 68(3): 1564–76. <https://doi.org/10.1111/tbed.13826>
17. Briggs D.J., Smith J.S., Mueller F.L., Schwenke J., Davis R.D., Gordon C.R., et al. A comparison of two serological methods for detecting the immune response after rabies vaccination in dogs and cats being exported to rabies-free areas. *Biologicals.* 1998; 26(4): 347–55. <https://doi.org/10.1006/biol.1998.0162>
18. Berndtsson L.T., Nyman A.K., Rivera E., Klingeborn B. Factors associated with the success of rabies vaccination of dogs in Sweden. *Acta Vet. Scand.* 2011; 53(1): 22. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-53-22>
19. Mansfield K.L., Burr P.D., Snodgrass D.R., Sayers R., Fooks A.R. Factors affecting the serological response of dogs and cats to rabies vaccination. *Vet. Rec.* 2004; 154(14): 423–6. <https://doi.org/10.1136/vr.154.14.423>
20. Nishiura H., Mizumoto K. Epidemiological determinants of successful vaccine development. *Int. J. Med. Sci.* 2013; 10(4): 382–4. <https://doi.org/10.7150/ijms.5689>
21. Nokireki T., Jakava-Viljanen M., Virtala A.M., Sihvonen L. Efficacy of rabies vaccines in dogs and cats and protection in a mouse model against European bat lyssavirus type 2. *Acta. Vet. Scand.* 2017; 59(1): 64. <https://doi.org/10.1186/s13028-017-0332-x>
22. Shimazaki Y., Inoue S., Takahashi C., Gamoh K., Etoh M., Kamiyama T., et al. Immune response to Japanese rabies vaccine in domestic dogs. *J. Vet. Med. B. Infect. Dis. Vet. Public Health.* 2003; 50(2): 95–8. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0450.2003.00627.x>
23. Nepoklonova I.V., Losich M.A., Zaykova O.N., Verkhovskiy O.A., Aliper T.I. Comparative analysis of formation of anti-rabies immune response in pets [Srvannitel'nyy analiz faktorov formirovaniya antirabicheskogo immuniteta u melkikh domashnikh zhivotnykh]. *Veterinariya.* 2017; (4): 26–34. (in Russian)
24. Moore M.C., Davis R.D., Kang Q., Vahl C.I., Wallace R.M., Hanlon C.A., et al. Comparison of anamnestic responses to rabies vaccination in dogs and cats with current and out-of-date vaccination status. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2015; 246(2): 205–11. <https://doi.org/10.2460/javma.246.2.205>
25. Hirayama N., Raharjo Jusa E., Aeny Rochman Noor M., Sakaki K., Ogata M. Immune state of dogs injected with rabies vaccines in the west Java, Indonesia. *Nihon Juigaku Zasshi.* 1990; 52(5): 1099–101. <https://doi.org/10.1292/jvms1939.52.1099>
26. Jakel V., König M., Cussler K., Hanschmann K., Thiel H.J. Factors influencing the antibody response to vaccination against rabies. *Dev. Biol. (Basel).* 2008; 131: 431–7.
27. Olugasa B.O., Aiyedun J.O., Emikpe B.O. Prevalence of antibody against rabies among confined, free-roaming and stray dogs in a transit city of Nigeria. *Vet. Ital.* 2011; 47(4): 453–60.
28. Burr P. Serological testing – an alternative to boosters? *Vet. Microbiol.* 2006; 117(1): 39–42. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2006.04.008>
29. Orlova S.T., Sidorchuk A.A. A new point of view on vaccine-induced immunity in dogs and cats. Part 2. A review of experimental data on the duration of immunity of canine vaccines [Novyy vzglyad na postvaksinal'nyy immunitet u sobak i koshek. Chast' 2. Analiz dannykh, poluchennykh v eksperimentakh po opredeleniyu dlitel'nosti immuniteta u sobak]. *Rossiyskiy veterinarnyy zhurnal. Melkie domashnie i dikiye zhivotnye.* 2016; (1): 18–22. (in Russian)
30. Lakshmanan N., Gore T.C., Duncan K.L., Coyne M.J., Lum M.A., Sterner F.J. Three-year rabies duration of immunity in dogs following vaccination with a core combination vaccine against canine distemper virus, canine adenovirus type-1, canine parvovirus, and rabies virus. *Vet. Ther.* 2006; 7(3): 223–31.
31. Ottiger H.P., Neimeier-Förster M., Stärk K.D., Duchow K., Bruckner L. Serological responses of adult dogs to revaccination against distemper, parvovirus and rabies. *Vet. Rec.* 2006; 159(1): 7–12. <https://doi.org/10.1136/vr.159.1.7>
32. Mauti S., Traoré A., Hattendorf J., Schelling E., Wasniewski M., Schereffer J.L., et al. Factors associated with dog rabies immunisation status in Bamako, Mali. *Acta Trop.* 2017; 165: 194–202. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.10.016>
33. Moore G.E., HogenEsch H. Adverse vaccinal events in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2010; 40(3): 393–407. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.02.002>
34. Valli J.L. Suspected adverse reactions to vaccination in Canadian dogs and cats. *Can. Vet. J.* 2015; 56(10): 1090–2.
35. Guidelines for the vaccination of dogs and cats. WSAVA; 2016. Available at: <https://wsava.org/wp-content/uploads/2020/01/WSAVA-Vaccination-Guidelines-2015.pdf> (accessed September 25, 2021).
36. Karaulov A.K., Varkentin A.V., Petrova O.N., Semenova N.A., Batashova D.S., Korennoy F.I. Report of the information and analytical center of the Veterinary Supervision Department of the Federal Service for Veterinary and Phytosanitary Surveillance (Rosselkhozadzor) (FSBI «Federal Centre for Animal Health» (FGBI «ARRIAH») on the epizootic situation in the Russian Federation for 2020 [Otchet informatsionno-analiticheskogo tsentra Upravleniya vetnadzora RSKhN (FGBU «VNIIZZh») po epizooticheskoy situatsii v Rossiyskoy Federatsii na 2020 god]. Available at: https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/iac/rf/2020/iac2020_all.pdf (accessed September 25, 2021) (in Russian).