

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-102>

© ЕЛАКОВ А.Л., 2022



## Антирабические вакцины, применяемые в Российской Федерации, и перспективы их совершенствования

Елаков А.Л.

ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук» (ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН), 109428, Москва, Россия

Бешенство распространено практически повсеместно (за исключением отдельных территорий) и представляет значительную опасность как для животных, так и для человека. Ежегодно во всём мире от этого заболевания погибает около 55 тыс. человек. Только в Российской Федерации за антирабической помощью обращаются ежегодно 400–450 тыс. пациентов. При этом заражение человека в абсолютном большинстве случаев обусловлено контактом с инфицированным животным.

В РФ для специфической профилактики бешенства разработаны, зарегистрированы и применяются ряд культуральных инактивированных антирабических вакцин медицинского и ветеринарного назначения. Эти вакцинные препараты показали высокую эффективность в профилактике инфекции у домашних и сельскохозяйственных животных. В то же время основным резервуаром вируса бешенства (*Mononegavirales: Rhabdoviridae: Lyssavirus*) (ВБ) являются дикие плотоядные (*Mammalia: Carnivora*). С целью их оральной иммунизации используют живые вирусные вакцины из аттенуированных (фиксированных) штаммов ВБ, малоустойчивых во внешней среде. В странах Западной Европы и Северной Америки имеется успешный опыт применения рекомбинантных антирабических вакцинных препаратов, содержащих в составе вирусный ген гликопротеина (G-белка). Подобные вакцины безопасны для человека и животных. В России разработана также векторная антирабическая вакцина на основе аденовируса (*Adenoviridae*), которая может быть использована для борьбы с данной инфекцией.

В настоящее время помимо классического бешенства возрастающую роль приобретают заболевания, вызываемые новыми, не известными ранее лиссавирусами (*Lyssavirus*). Их переносчиками выступают летучие мыши (*Mammalia: Microchiroptera*). Описаны случаи заболевания и гибели людей после контактов с этими животными. В ближайшей перспективе следует ожидать разработку новых вакцинных препаратов, способных обеспечить защиту не только от ВБ, но и от других лиссавирусов.

**Ключевые слова:** бешенство, лиссавирусы, вакцины, обзор

**Для цитирования:** Елаков А.Л. Антирабические вакцины, применяемые в Российской Федерации, и перспективы их совершенствования. *Вопросы вирусологии*. 2022; 67(2): 107–114. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-102>

**Для корреспонденции:** Елаков Александр Леонидович, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории вирусологии, ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук» (ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН), 109428, Москва, Россия. E-mail: [alelakov@mail.ru](mailto:alelakov@mail.ru)

**Финансирование.** Исследование выполнено за счёт государственного бюджета в соответствии с государственным заданием FGUG-2022-0009.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.01.2022

Принята в печать 23.03.2022

Опубликована 30.04.2022

REVIEW ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-102>

## Anti-rabies vaccines applied in the Russian Federation and perspectives for their improvement

Alexander L. Elakov

FSBSI «Federal Scientific Center – All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K.I. Skryabin and Ya.R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences», 109428, Moscow, Russia

Rabies is almost ubiquitous (except in certain areas) and poses a significant danger to both animals and humans. Every year around 55,000 people die from this disease worldwide. In the Russian Federation alone 400,000–

450,000 patients annually apply for anti-rabies treatment. In the absolute majority of cases human infection is caused by contact with infected animals.

In RF, a number of cultured inactivated anti-rabies vaccines for medical and veterinary purposes have been developed, registered and used for specific prevention of rabies. These vaccine preparations have shown high effectiveness in preventing infection in domestic and farm animals. At the same time, the main reservoir of the rabies virus (*Mononegavirales: Rhabdoviridae: Lyssavirus*) (RV) are wild carnivores (*Mammalia: Carnivora*). For the purpose of their oral immunization, live virus vaccines from attenuated (fixed) strains of RV that are little resistant in the external environment are used. In Western Europe and North America there is successful experience with recombinant anti-rabies vaccine preparations containing a viral glycoprotein gene (G-protein). Such vaccines are safe for humans and animals. In Russia also had been developed a vector anti-rabies vaccine based on adenovirus (*Adenoviridae*), which can be used to combat this infection.

Currently, in addition to classical rabies, diseases caused by new, previously unknown lyssaviruses (*Lyssavirus*) are becoming increasingly important. Bats (*Mammalia: Microchiroptera*) are their vectors. Cases of illness and death after contact with these animals have been described. In the near future, we should expect the development of new vaccines that will provide protection not only against RV, but also against other lyssaviruses.

**Key words:** rabies, lyssaviruses, vaccines, review

**For citation:** Elakov A.L. Anti-rabies vaccines applied in the Russian Federation and perspectives for their improvement. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2022; 67(2): 107-114 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-102>

**For correspondence:** Alexander L. Elakov, Ph.D. (Biol.), Senior Researcher of the Virology Laboratory, FSBSI «Federal Scientific Center – All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K.I. Skryabin and Ya.R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences», 109428, Moscow, Russia. E-mail: [alelakov@mail.ru](mailto:alelakov@mail.ru)

**Information about the author:**

Elakov A.L., <http://orcid.org/0000-0001-5798-6518>

**Funding.** The study was carried out at the expense of the State budget according to the state task FGUG-2022-0009.

**Conflict of interest.** Author declares no potential conflicts of interest.

Received 26 January 2022

Accepted 23 March 2022

Published 30 April 2022

## Введение

Вирус бешенства (*Mononegavirales: Rhabdoviridae: Lyssavirus*) (ВБ) распространён практически повсеместно, за исключением отдельных островных территорий, Австралии и Антарктиды. Инфицирование им человека приводит к тяжёлому поражению нервной системы, как правило, с летальным исходом. Ежегодно от этого заболевания во всём мире погибают около 55 тыс. человек, причём 90% смертельных случаев регистрируется в Юго-Восточной Азии и Африке. Количество эпизодов инфекции в различных регионах определяется комплексом социальных, политических и экономических факторов [1].

Источником заражения человека бешенством являются больные животные, передающие вирус со слюной при укусе либо других повреждениях, нарушающих целостность кожного покрова [1]. Инфицирование возможно также при трансплантации органов от заражённых доноров [2].

Анализ эпизоотологической ситуации показывает, что на территории Российской Федерации имеются стойкие природные очаги бешенства, поддерживаемые в первую очередь за счёт диких плотоядных (*Mammalia: Carnivora*) – лисиц (*Vulpes vulpes*), енотовидных собак (*Nyctereutes procyonoides*) и других. На долю этих очагов приходится около 50% всех регистрируемых в РФ случаев болезни. В эпизоотический процесс вовлекаются также безнадзорные собаки (*Canis lupus familiaris*) и кошки (*Felis catus domesticus*), которые наряду с дикими

животными представляют серьёзную опасность для человека [3–5].

Ежегодно в России число получающих различные повреждения от животных на протяжении ряда лет составляет 400–450 тыс. человек, из которых более половины нуждаются в специфической лечебно-профилактической (постэкспозиционной) профилактике с назначением антирабической вакцины [6, 7].

## Характеристики антирабических вакцин, применяемых в Российской Федерации

В нашей стране для вакцинации людей зарегистрированы и применяются культуральные концентрированные инактивированные очищенные вакцины как отечественного (из штамма «Внуково-32»), так и зарубежного (из штамма Flury LEP, Sovereign Pharma Pvt. Ltd., Индия) производства [7]. Клиническая практика показывает их высокую эффективность в ходе профилактической и постэкспозиционной вакцинации против бешенства. При этом для проведения последней необходимо до 6 инъекций препарата, что не всегда удобно и нередко ведёт к отказам пациентов от антирабической помощи в полном объёме. Указанное обстоятельство диктует необходимость разработки антирабических вакцин нового поколения, способных создавать полноценный иммунитет к заболеванию при однократной иммунизации.

Арсенал вакцинных препаратов, применяемых с профилактической целью в ветеринарии, существен-

но шире [8]. Культуральные инактивированные отечественные и зарубежные вакцины для парентерального введения у животных, зарегистрированные на территории Российской Федерации, представлены в **таблице**.

Можно видеть, что инактивированные антирабические вакцины разных производителей отличаются значительным разнообразием используемых штаммов ВБ. Кроме того, имеются различия по способам инаktivации вируса и применяемым адьювантам (чаще всего используют гидроксид алюминия  $Al(OH)_3$ ). Наряду с антирабическими моновакцинами существуют поликомпонентные препараты, содержащие помимо субстрата ВБ антигены к другим инфекционным возбудителям в зависимости от вида животных, для которых они предназначены. У собак это могут быть чума плотоядных, парвовирусный и коронавирусный энтериты, аденовирусные инфекции и др.; у кошек – герпесвирусная инфекция, панлейкопения и др.

Важно подчеркнуть, что все инактивированные антирабические вакцины подвергаются проверке на стерильность, безвредность, полноту инаktivации вируса, иммуногенность и другие показатели. Лишь при соответствии перечисленным критериям, включая полное отсутствие живого ВБ и значение иммуногенности  $\geq 1,0$  МЕ, препараты допускаются к использованию в медицинской и ветеринарной практике. Инактивированные антирабические вакцины наиболее безвредны, поскольку не содержат живого инфекционного агента, и вводятся парентерально.

В то же время основным резервуаром бешенства являются дикие животные, для которых практическое применение парентеральных вакцинных препаратов весьма затруднительно. В связи с этим при оральной иммунизации диких плотоядных широко используют живые вакцины из аттенуированных (фиксированных) (PB-97, TC-80) либо генетически модифицированных штаммов (ERA G333) ВБ [9]. Однако следует отметить, что большим недостатком живых антирабических вакцин является их нестабильность в естественных условиях, так как вирус очень быстро теряет активность при положительных температурах [10]. Помимо этого, существует опасность реверсии вируса к патогенному состоянию при длительном применении, так как большинство штаммов небезопасны для нецелевых животных, в особенности грызунов (*Mammalia: Rodentia*).

Наряду с этим оральная иммунизация диких плотоядных во многих странах достаточно часто проводится посредством рекомбинантных вакцин на основе различных вирусов (векторов), имеющих в структуре ген гликопротеина (G-белка) ВБ.

#### **Характеристика структурных компонентов вируса бешенства, ответственных за иммуногенность**

Одна из важных структур ВБ в плане вирулентных и патогенных свойств – гликопротеин (G-белок). Он составляет 44–47% от общего количества белка вириона и имеет 4 различные области: сигнальный

пептид, эктодомен, трансмембранный и цитоплазматический домены [11].

Эктодомен гликопротеина играет ведущую роль в таких патогенетических процессах бешенства, как прикрепление вирионов к мембране клетки (иницирующий момент развития инфекции) и связывание с вируснейтрализующими антителами (АТ). [12] Основные функциональные регионы, включая нейтрализуемые эпитопы, локализованы на эктодомене. В свою очередь, трансмембранный домен помимо обеспечения закоривания и внутриклеточного транспорта гликопротеина необходим для формирования функциональной целостности белка, поскольку растворимые экто- и эндодомены не способны индуцировать протективный иммунитет [13].

На гликопротеине имеется 2 иммунодоминантных сайта: сайт II, формируемый из 2 областей (34–42 и 198–200 а.о.), и III – локализованный в области 330–338 а.о. С этими участками связывается 97% моноклональных АТ [14]. Регион 164–303 а.о. гликопротеина имеет большое значение в патогенности ВБ для животных [15]. Замена одной аминокислоты (аргинина (Arg, R) на глутаминовую кислоту (Glu, E)) в позиции 333 эктодомена G-белка значительно уменьшает патогенные свойства [16]. Подобные мутанты не способны инфицировать нервные клетки в связи с отсутствием возможностей и механизмов распознавания клеточных рецепторов. [17] Кроме того, установлено, что степень патогенности ВБ коррелирует с выраженностью экспрессии G-белка – наиболее мощного иммуногена и индуктора апоптоза. В противоположность авирулентным высокопатогенные штаммы характеризуются низкими уровнями экспрессии гликопротеина, антигенов главного комплекса гистосовместимости (major compatibility complex, MHC) II класса и не индуцируют апоптоз нейронов [18].

В целом гликопротеин ответствен за выработку вируснейтрализующих АТ и формирование иммунного ответа у инфицированных животных. [19] Эти АТ, вырабатываемые при введении G-белка ВБ, служат важным компонентом иммунологических реакций при бешенстве. Именно поэтому данный структурный компонент используется в составе рекомбинантных антирабических вакцин.

#### **Подходы и направления в разработке антирабических вакцин**

В 80-х – 90-х гг. прошлого столетия в странах Европы и Северной Америки широко применялась хорошо зарекомендовавшая себя рекомбинантная оральная вакцина, полученная на основе вируса осповакцины со встроенной в геном последовательностью гена гликопротеина ВБ (vaccinia-rabies glycoprotein recombinant virus, VR-G) [20]. Вакцина обеспечивала эффективную защиту от бешенства лисиц и енотовидных собак при заражении вирулентным штаммом [21–24]. Безопасность ее была поставлена под сомнение после сообщения о заболевании в Соединённых Штатах Америки (США) молодой женщины, которая отобрала приманку с вакциной у своей собаки [25].

**Таблица. Культуральные инактивированные антирабические вакцины для животных, применяемые в Российской Федерации**  
**Table. Cultured inactivated anti-rabies vaccines for animals used in the Russian Federation**

№	Название вакцины Vaccine name	Изготовитель, страна Manufacturer company, country	Штамм Strain	Инактивирующий агент Inactivating agent
1	Вакцина антирабическая инактивированная сухая культуральная из штамма «Щёлково-51» Anti-rabies inactivated cell culture-based dry vaccine from the Shchelkovo-51 strain	Щёлковский биокомбинат (Московская область, Россия) Shchelkovsky Biocombinat (Moscow Region, Russia)	«Щёлково-51» Shchelkovo-51	β-пропиолактон β-propiolactone
2	Вакцина антирабическая инактивированная жидкая культуральная из штамма «Щёлково-51» (Рабилов) Anti-rabies inactivated liquid culture vaccine from the Shchelkovo-51 strain (Rabikov)			
3	Вакцина антирабическая инактивированная сухая культуральная из штамма «Щёлково-51» для собак и кошек (Рабилов) Anti-rabies inactivated cell culture-based dry vaccine from the Shchelkovo-51 strain for dogs and cats (Rabikan)			
4	Вакцина антирабическая инактивированная культуральная сухая (ВНИИЗЖ) Anti-rabies inactivated cell culture-based dry vaccine (ARRIAH)	ВНИИЗЖ (Владимир, Россия) ARRIAH (Vladimir, Russia)	«Щёлково-51» Shchelkovo-51	Аминоэтилэтиленмин Aminoethyl-ethylenimine
5	Вакцина антирабическая инактивированная культуральная жидкая (ВНИИЗЖ) Anti-rabies inactivated cell culture-based liquid vaccine (ARRIAH)			
6	Вакцина антирабическая инактивированная культуральная сорбированная сухая и жидкая Anti-rabies inactivated cell culture-based sorbed dry and liquid vaccine	ВНИИВВиМ (Покров, Россия) ARRIVVM (Pokrov, Russia)	ТС-80 TS-80	Теотропин (A24) Theotropin (A24)
7	Вакцина сухая культуральная ассоциированная против бешенства и чумы плотоядных (Дивак) Dry culture-associated vaccine against rabies and canine of carnivores (Divac)	ЗАО «Ветзвероцентр» (Москва, Россия) Vetzerocentr LLC (Moscow, Russia)	«Внуково-32» Vnukovo-32	Ультрафиолетовое облучение Ultraviolet exposure
8	Мультикан-8 против чумы плотоядных, аденовирусных инфекций, парвовирусного и коронавирусного энтеритов, лептоспироза и бешенства собак Multican-8 against canine distemper, adenovirus infections, parvovirus and coronavirus enteritis, leptospirosis and rabies of dogs	ЗАО «Ветбиохим» (Москва, Россия) Vetbiochem LLC (Moscow, Russia)	ERA CB20M ERA SV20M	β-пропиолактон β-propiolactone
9	АСТЕРИОН DHPPiR против чумы, аденовирусных инфекций, парвовирусного энтерита, парагриппа и бешенства собак ASTERION DHPPiR against canine distemper, adenovirus infections, parvovirus enteritis, parainfluenza and rabies of dogs			
10	АСТЕРИОН DHPPiLR – против чумы, аденовирусных инфекций, парвовирусного энтерита, парагриппа, лептоспироза и бешенства собак ASTERION DHPPiLR – against canine distemper, adenovirus infections, parvovirus enteritis, parainfluenza, leptospirosis and rabies of dogs			
11	Рабизин Rabisin	Мериал (Франция) Merial (France)	GS-57	β-пропиолактон β-propiolactone
12	Квадрикват Quadricat			
13	Эурикан DHPPi2-LR Eurican DHPPi2-LR			
14	Гексадог Hexadog			
15	Нобивак-RL Nobivac-RL	Интервет (Нидерланды) Intervet (Netherlands)	Pasteur/RIV,	β-пропиолактон β-propiolactone
16	Нобивак-Рабиес Nobivac-Rabies			
17	Дефенсор-3 Defensor-3	Пфайзер (США) Pfizer (USA)	PV-Paris	β-пропиолактон β-propiolactone
18	Рабвак 3TF Rabvac 3TF	Форт Додж Энимал Хелс (США) Fort Dodge Animal health (USA)	HCP-SAD	β-пропиолактон β-propiolactone
19	Биофел PCRH Biofel PCRH	Биовета (Чехия) Bioveta (Czech Republic)	«Внуково-32» Vnukovo-32	β-пропиолактон β-propiolactone
20	Биокан R Biocan R			
21	Биокан LR Biocan LR			
22	Биокан DHPPi+LR Biocan DHPPi+LR			

**Примечание.** ВНИИВВиМ – Всероссийский научно-исследовательский институт ветеринарной вирусологии и микробиологии; ВНИИЗЖ – Федеральный центр охраны здоровья животных.

**Note.** ARRIVVM, All-Russian Research Institute of Veterinary Virology and Microbiology; ARRIAH, Federal Centre for Animal Health.

В дополнение к этому появились данные о недостаточной эффективности данного вакцинного препарата у собак [26]. Указанные обстоятельства послужили определённым стимулом к созданию новых рекомбинантных антирабических вакцин.

На основе штамма D1701-V вируса контагиозного пуллёзного дерматита (эктимы) овец и коз (*Poxviridae: Paropoxvirus: Camel contagious ecthyma virus*) разработана рекомбинантная вакцина, содержащая химически синтезированную ДНК-копию гена гликопротеина ВБ (штамм PV-11) и получившая название D1701-V-RabG. Вакцинный препарат полностью защищал белых мышей (*Mus musculus*) от последующего заражения вирулентным штаммом CVS-11 в дозе 3000 ЛД<sub>50</sub> (ЛД<sub>50</sub> – полуживая доза, средняя доза вещества в мг на 1 кг живой массы, вызывающая гибель 50% подопытных животных). Иммунизация кошек и собак показала 100% сероконверсию; у всех привитых животных обнаружены титры АТ ≥ 0,5 МЕ/мл [27].

В ряде стран разработан целый ряд векторных антирабических вакцин на основе различных вирусов: вируса болезни Ньюкасла (сем. *Paramyxoviridae*) [28], вируса Синдбис (сем. *Togaviridae*) [29], герпесвируса (сем. *Herpesviridae*) [30], бакуловируса (сем. *Baculoviridae*) [31], каприпоксвирусов (сем. *Poxviridae*) [32], вируса парагриппа 5 типа (сем. *Paramyxoviridae*) [33]. Одним из перспективных вирусных векторов при создании антирабических вакцин может быть аденовирус (*Adenoviridae*) [34]. Показано, что аденовирусный вектор, содержащий ген гликопротеина ВБ, способен индуцировать у собак эффективный иммунный ответ [35].

В РФ на основе аденовируса человека 5 серотипа также разработана векторная конструкция Ad5-RV97, имеющая в составе ген G-белка ВБ (штамм PB-97). Исследование иммуногенности рекомбинантного аденовируса на мышах показало 100% защиту при заражении стандартным штаммом CVS ВБ в дозе 100 ЛД<sub>50</sub>. Титры АТ в сыворотках вакцинированных мышей составляли >10 МЕ/мл. В настоящее время проводятся дальнейшие испытания на лабораторных моделях [36].

Важно подчеркнуть, что несмотря на высокую безопасность и эффективность современных антирабических вакцин, они защищают только от заболевания бешенством, вызываемого классическим возбудителем. В то же время в последние годы наблюдается значительный прогресс в области изучения лиссавирусов (*Lyssavirus*). До недавнего времени этот род включал 7 следующих видов:

- вирус классического бешенства (RABV);
- вирус Лагос-Бат (лиссавирус летучих мышей Лагоса) (Lagos bat, LBV);
- вирус (лиссавирус) Мокола (Mokola, MOKV);
- вирус Дувенхаге (Duvenhage, DUVV);
- европейские лиссавирусы летучих мышей 1 (EBLV1) и 2 типа (EBLV2);
- австралийский лиссавирус летучих мышей (ABLV) [37].

На протяжении конца 1990-х – начала 2000-х гг. описано и признано ещё 7 лиссавирусов:

- вирус Иркут (Irkut, IRKV);
- западнокавказский вирус летучих мышей (WCBV);
- вирус Араван (Aravan, ARAV);
- вирус Худжанд (худжандский) (Khujand, KHUV),
- вирус Шимони-Бат (вирус летучих мышей Шимони) (Shimoni bat, SHIBV);
- вирус Бокело-Бат (лиссавирус летучих мышей Бокело) (Bokeloh bat, BBLV);
- вирус Икома (Ikoma, IKOV) [38].

В современном состоянии классификация рода *Lyssavirus* включает 17 видов [39]. Помимо названных это лиссавирусы летучих мышей Лейда (Leida bat lyssavirus, LLEBV) [40], Ганнорува (Gannoruwa bat lyssavirus, GBLV) [41] и Тайвань (Taiwan bat lyssavirus, TWBLV) [42].

Все лиссавирусы могут быть условно разделены на 4 филогенетические группы. Первая филогруппа объединяет RABV, DUVV, EBLV-1 и EBLV-2, ABVL, BBLV, ARAV, KHUV, IRKV, GBLV, а также TWBLV. Вторая включает LBV, MOKV и SHIBV. WCBV формирует третью филогенетическую группу, а Ikoma lyssavirus – четвертую. Вирус Leida предположительно принадлежит к четвертой филогенетической группе [42]. Между представителями различных филогрупп отсутствует перекрёстная защита, при этом все лиссавирусы могут вызывать у млекопитающих (*Mammalia*) клинически идентичные острые энцефалиты с летальностью, близкой к 100% [43–45].

Большинство лиссавирусов (за исключением RABV и MOKV) ассоциированы с рукокрылыми (*Mammalia: Chiroptera*), которые являются их главными хозяевами и переносчиками [44]. Однако лиссавирусами от летучих мышей (*Mammalia: Microchiroptera*) могут заражаться и другие млекопитающие [46].

Производимые в настоящее время антирабические вакцины обладают протективным эффектом против лиссавирусов первой филогенетической группы, но не защищают от возбудителей других филогрупп [45, 47], поэтому для человека существует реальная опасность заражения при контакте с летучими мышами. Уже описано 8 случаев инфицирования людей лиссавирусами от этих животных на территории Евразии [48]. На сегодняшний день ситуация с лиссавирусами летучих мышей не является угрожающей, однако задача разработки новых вакцинных препаратов широкого спектра действия становится уже актуальной.

### Заключение

Суммируя изложенное, можно заключить, что современные культуральные инактивированные антирабические вакцины медицинского и ветеринарного назначения, применяемые в РФ, эффективны и безопасны. Однако в мире уже разработаны и применяются на практике рекомбинантные антирабические вакцинные препараты нового поколения, которые могут быть востребованы в борьбе как с бешенством, так и с заболеваниями, вызываемыми другими лиссавирусами.

## ЛИТЕРАТУРА

- WHO Expert Consultation on Rabies: first report. In: *WHO Technical Report Series*. Geneva; 2004: 931. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43262/WHO\\_TRS\\_931\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43262/WHO_TRS_931_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (accessed January 18, 2022).
- Maier T., Schwarting A., Mauer D., Ross R.S., Martens A., Kliem V., et al. Management and outcomes after multiple corneal and solid organ transplantations from a donor infected with rabies virus. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50(8): 1112–9. <https://doi.org/10.1086/651267>
- Бардина Н.С., Титов М.А., Караулов А.К. *Бешенство в России. Оценка риска. Информационно-аналитический обзор*. Владимир; 2008.
- 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; 61(4): 186–92. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-4-186-192>
- 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): 101–8. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-3-101-108>
- Мовсесянц А.А., Олефир Ю.В. Современные проблемы вакцинопрофилактики бешенства. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019; 19(1): 10–6. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-1-10-16>
- Бутырский А.Ю., Мухачева А.В., Мовсесянц А.А., Саркисян К.А. Анализ результатов определения вируснейтрализующих антител в сыворотках крови лиц, привитых от бешенства. *Вопросы вирусологии*. 2019; 64(6): 298–305. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-6-298-305>
- Елаков А.Л. Антирабические вакцины для животных, применяемые в России. *VetPharma*. 2013; 4: 32–4.
- Елаков А.Л. Меры борьбы с бешенством у безнадзорных и диких животных. *VetPharma*. 2013; 5-6: 24–7.
- Елаков А.Л., Уласов В.И., Баньковский Д.О., Пестова Г.В., Маслов Е.В., Кожушко М.Ю., и др. Динамика снижения активности оральных антирабических вакцин при различных режимах хранения. В кн.: *Материалы Международной научно-практической конференции «Задачи ветеринарной науки в реализации доктрины продовольственной безопасности Российской Федерации»*. Псков; 2011: 208–11.
- Грибенча С.В., Львов Д.К., Щелканов М.Ю. Рабдовирусы (*Rhabdoviridae*). В кн.: Львов Д.К., ред. *Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных*. М.: МИА; 2013: 197–202.
- Lafon M., Ideler J., Wunner W. Investigation of the antigenic structure of rabies virus glycoprotein by monoclonal antibodies. *Dev. Biol. Stand.* 1983; 57: 219–25.
- Dietzschold B., Wiktor T.J., Wunner W.H., Varrichio A. Chemical and immunological analysis of the rabies soluble glycoprotein. *Virology*. 1983; 124(2): 330–7. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(83\)90349-5](https://doi.org/10.1016/0042-6822(83)90349-5)
- Mansfield K.L., Johnson N., Fooks A.R. Identification of a conserved linear epitope at the N terminus of the rabies virus glycoprotein. *J. Gen. Virol.* 2004; 85(Pt. 11): 3279–83. <https://doi.org/10.1099/vir.0.80362-0>
- Takayama-Ito M., Ito N., Yamada K., Minamoto N., Sugiyama M. Region at amino acids 164 to 303 of the rabies virus glycoprotein plays an important role in pathogenicity for adult mice. *J. Neurovirol.* 2004; 10(2): 131–5. <https://doi.org/10.1080/13550280490279799>
- Tuffereau C., Leblois H., Bénéjean J., Coulon P., Lafay F., Flamand A. Arginine or lysin in position 333 of ERA and CVS glycoprotein is necessary for rabies virulence in adult mice. *Virology*. 1989; 172(1): 206–12. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(89\)90122-0](https://doi.org/10.1016/0042-6822(89)90122-0)
- Dietzschold B., Wunner W., Wiktor T., Lopes A.D., Lafon M., Smith C.L., et al. Characterization of an antigenic determinant of the glycoprotein that correlates with pathogenicity of rabies virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1983; 80(1): 70–4. <https://doi.org/10.1073/pnas.80.1.70>
- Préhaud C., Lay S., Dietzschold B., Lafon M. Glycoprotein of non-pathogenic rabies viruses is a key determinant of human cell apoptosis. *J. Virology*. 2003; 77(19): 10537–47. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.19.10537-10547.2003>
- Tollis M., Dietzschold B., Viola C., Koprowski H. Immunization of monkeys of with rabies ribonucleoprotein (RNP) confers protective immunity against rabies. *Vaccine*. 1991; 9(2): 134–6. [https://doi.org/10.1016/0264-410x\(91\)90270-g](https://doi.org/10.1016/0264-410x(91)90270-g)
- Wiktor T.J., Macfarlan R.I., Reagan K.J., Dietzschold B., Curtis P.J., Wunner W.H., et al. Protection from rabies by a vaccinia virus recombinant containing the rabies virus glycoprotein gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1984; 81(22): 7194–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.81.22.7194>
- Rupprecht C.E., Wiktor T.J., Johnston D.H., Hamir A.N., Dietzschold B., Wunner W.H., et al. Oral immunization and protection of raccoons (*Procyon lotor*) with a vaccinia-rabies glycoprotein recombinant virus vaccine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1986; 83(20): 7947–50. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.20.7947>
- Blancou J., Kieny M.P., Lathé R., Lecocq J.P., Pastoret P.P., Soulebot J.P., et al. Oral vaccination of the fox against rabies using a live recombinant vaccinia virus. *Nature*. 1986; 322(6077): 373–5. <https://doi.org/10.1038/322373a0>
- Brochier B., Kieny M.P., Costy F., Coppens P., Bauduin B., Lecocq J.P., et al. Large-scale eradication of rabies using recombinant vaccinia-rabies vaccine. *Nature*. 1991; 354(6354): 520–2. <https://doi.org/10.1038/354520a0>
- Cliquet F., Barrat J., Guiot A.L., Cael N., Boutrand S., Maki J., et al. Efficacy and bait acceptance of vaccinia vectored rabies glycoprotein vaccine in captive foxes (*Vulpes vulpes*), raccoon dogs (*Nyctereutes procyonoides*) and dogs (*Canis familiaris*). *Vaccine*. 2008; 26(36): 4627–38. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.06.089>
- Rupprecht C.E., Blass L., Smith K., Orciari L.A., Niezgodna M., Whitfield S.G., et al. Human infection due to recombinant vaccinia-rabies glycoprotein virus. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345(8): 582–6. <https://doi.org/10.1056/nejmoa010560>
- Rupprecht C.E., Hanlon C.A., Blanton J., Manangan J., Morrill P., Murphy S., et al. Oral vaccination of dogs with recombinant rabies virus vaccines. *Virus Res.* 2005; 111(1): 101–5. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2005.03.017>
- Amann R., Rohde J., Wulle U., Conlee D., Raue R., Martinon O., et al. A new rabies vaccine based on a recombinant ORF virus (*Parapoxvirus*) expressing the rabies virus glycoprotein. *J. Virol.* 2013; 87(3): 1618–30. <https://doi.org/10.1128/JVI.02470-12>
- Ge J., Wang X., Tao L., Wen Z., Feng N., Yang S., et al. Newcastle disease virus-vectored rabies vaccine is safe, highly immunogenic, and provides long-lasting protection in dogs and cats. *J. Virol.* 2011; 85(16): 8241–52. <https://doi.org/10.1128/jvi.00519-11>
- Saxena S., Dahiya S.S., Sonwane A.A., Patel C.L., Saini M., Rai A., et al. A sindbis virus replicon-based DNA vaccine encoding the rabies virus glycoprotein elicits immune responses and complete protection in mice from lethal challenge. *Vaccine*. 2008; 26(51): 6592–601. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.09.055>
- Yuan Z., Zhang S., Liu Y., Zhang F., Fooks A.R., Li Q., et al. A recombinant pseudorabies virus expressing rabies virus glycoprotein: safety and immunogenicity in dogs. *Vaccine*. 2008; 26(10): 1314–21. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.12.050>
- Prehaud C., Takehara K., Flamand A., Bishop D.H. Immunogenic and protective properties of rabies virus glycoprotein expressed by baculovirus vectors. *Virology*. 1989; 173(2): 390–9. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(89\)90551-5](https://doi.org/10.1016/0042-6822(89)90551-5)
- Poulet H., Minke J., Pardo M.C., Juillard V., Nordgren B., Audonnet J.C. Development and registration of recombinant veterinary vaccines. The example of the canarypox vector platform. *Vaccine*. 2007; 25(30): 5606–12. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.11.066>
- Chen Z., Zhou M., Gao X., Zhang G., Ren G., Gnanadurai C.W., et al. A novel rabies vaccine based on a recombinant parainfluenza virus 5 expressing rabies virus glycoprotein. *J. Virol.* 2013; 87(6): 2986–93. <https://doi.org/10.1128/JVI.02886-12>
- Yarosh O.K., Wandeler A.L., Graham F.L., Campbell J.B., Prevec L. Human adenovirus type 5 vectors expressing rabies glycoprotein. *Vaccine*. 1996; 14(13): 1257–64. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(96\)00012-6](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(96)00012-6)
- Tims T., Briggs D.J., Davis R.D., Moore S.M., Xiang Z., Ertl H.C., et al. Adult dogs receiving a rabies booster dose with a recombinant

- adenovirus expressing rabies virus glycoprotein develop high titers of neutralizing antibodies. *Vaccine*. 2000; 18(25): 2804–7. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(00\)00088-8](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(00)00088-8)
36. Шмаров М.М., Седова Е.С., Никонова А.Э., Елаков А.Л., Щербинин Д.Н., Артемова Э.А., и др. Иммуногенные и защитные свойства рекомбинантного аденовируса человека 5-го серотипа, экспрессирующего ген гликопротеина G вируса бешенства вакцинного штамма РВ-97. *Иммунология*. 2020; 41(4): 312–25. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-4-312-325>
  37. Груздев К.Н., Недосеков В.В. *Бешенство животных*. М.: Аквариум; 2001.
  38. Banyard A.C., Evans J.S., Luo T.R., Fooks A.R. Lyssaviruses and bats: emergence and zoonotic threat. *Viruses*. 2014; 6(8): 2974–90. <https://doi.org/10.3390/v6082974>
  39. Walker P.J., Blasdel K.R., Calisher C.H., Dietzgen R.G., Kondo H., Kurath G., et al. ICTV virus taxonomy profile: *Rhabdoviridae*. *J. Gen. Virol.* 2018; 99(4): 447–8. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001020>
  40. Aréchiga Ceballos N., Vázquez Morón S., Berciano J.M., Nicolás O., Aznar López C., Juste J., et al. Novel lyssavirus in bat, Spain. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(5): 793–5. <https://doi.org/10.3201/eid1905.121071>
  41. Gunawardena P.S., Marston D.A., Ellis R.J., Wise E.L., Karawita A.C., Breed A.C., et al. Lyssavirus in Indian flying foxes, Sri Lanka. *Emerg. Infect. Dis.* 2016; 22(8): 1456–9. <https://doi.org/10.3201/eid2208.151986>
  42. Hu S.C., Hsu C.L., Lee M.S., Tu Y.C., Chang J.C., Wu C.H., et al. Lyssavirus in Japanese Pipistrelle, Taiwan. *Emerg. Infect. Dis.* 2018; 24(4): 782–5. <https://doi.org/10.3201/eid2404.171696>
  43. Badrane H., Bahloul C., Perrin P., Tordo N. Evidence of two *Lyssavirus* phylogroups with distinct pathogenicity and immunogenicity. *J. Virol.* 2001; 75(7): 3268–76. <https://doi.org/10.1128/jvi.75.7.3268-3276.2001>
  44. Fooks A.R., Banyard A.C., Horton D.L., Johnson N., McElhinney L.M., Jackson A.C. Current status of rabies and prospects for elimination. *Lancet*. 2014; 384(9951): 1389–99. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62707-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62707-5)
  45. Malerczyk C., Freuling C., Gniel D., Giesen A., Selhorst T., Müller T. Cross-neutralization of antibodies induced by vaccination with Purified Chick Embryo Cell Vaccine (PCECV) against different *Lyssavirus* species. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2014; 10(10): 2799–804. <https://doi.org/10.4161/21645515.2014.972741>
  46. Dacheux L., Larroux F., Mailles A., Boisseleau D., Delmas O., Biron C., et al. European bat Lyssavirus transmission among cats, Europe. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15(2): 280–4. <https://doi.org/10.3201/eid1502.080637>
  47. 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>
  48. Ботвинкин А.Д. Вирусы и летучие мыши: междисциплинарные проблемы. *Вопросы вирусологии*. 2021; 66(4): 259–68. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-79>
  5. 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 Vladimir, Moscow, Tver, Nizhny Novgorod and Ryazan regions [*Molekulyarno-geneticheskaya kharakteristika polevykh izolyatov virusa beshenstva, vyavlenyykh na territorii Vladimirskoy, Moskovskoy, Tverskoy, Nizhegorodskoy i Ryazanskoy oblastey*]. *Voprosy virusologii*. 2017; 62(3): 101–8. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-3-101-108> (in Russian)
  6. Movsesyants A.A., Olefir Yu.V. Current challenges of preventive vaccination against rabies [*Sovremennyye problemy vaksinooprofilaktiki beshenstva*]. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*. 2019; 19(1): 10–6. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-1-10-16> (in Russian)
  7. Butyrskiy A.Yu., Mukhacheva A.Y., Movsesyants A.A., Sarkisyan K.A. Analysis of determination of rabies virus neutralizing antibody titres in the sera of vaccinated humans [*Analiz rezul'tatov opredeleniya virusneytralizuyushchikh antitel v syvorotkakh krovi lits, privitykh ot beshenstva*]. *Voprosy virusologii*. 2019; 64(6): 298–305. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-6-298-305> (in Russian)
  8. Elakov A.L. Rabies vaccines for animals, applied in Russia [*Antirabicheskiye vaksiny dlya zhivotnykh, primenyaemye v Rossii*]. *Vet-Pharma*. 2013; (4): 32–4. (in Russian)
  9. Elakov A.L. Measures of fight against rabies of neglected and wild animals [*Merya bor'by s beshenstvom u beznadzornykh i dikikh zhivotnykh*]. *VetPharma*. 2013; (5-6): 24–7. (in Russian)
  10. Elakov A.L., Ulasov V.I., Ban'kovskiy D.O., Pestova G.V., Maslov E.V., Kozhushko M.Yu., et al. Dynamics of decrease in the activity of oral anti-rabies vaccines in various storage modes. In: *Materials of the International Scientific and Practical Conference «Tasks of Veterinary Science in the Implementation of the Doctrine of Food Security of the Russian Federation» [Dinamika snizheniya aktivnosti oral'nykh antirabicheskikh vaksin pri razlichnykh rezhimakh khraneniya. V kn.: Materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Zadachi veterinarnoy nauki v realizatsii doktriny prodovol'stvennoy bezopasnosti Rossiyskoy Federatsii»*]. *Pokrov*; 2011: 208–11. (in Russian)
  11. Gribencha S.V., Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu. Rhabdoviruses (*Rhabdoviridae*). In: Lvov D.K., ed. *Guide to Virology. Viruses and Viral Infections of Humans and Animals [V kn.: Rukovodstvo po virusologii. Virusy i virusnyye infektsii cheloveka i zhivotnykh]*. Moscow: MIA; 2013: 197–202. (in Russian)
  12. Lafon M., Ideler J., Wunner W. Investigation of the antigenic structure of rabies virus glycoprotein by monoclonal antibodies. *Dev. Biol. Stand.* 1983; 57: 219–25.
  13. Dietzschold B., Wiktor T.J., Wunner W.H., Varrichio A. Chemical and immunological analysis of the rabies soluble glycoprotein. *Virology*. 1983; 124(2): 330–7. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(83\)90349-5](https://doi.org/10.1016/0042-6822(83)90349-5)
  14. Mansfield K.L., Johnson N., Fooks A.R. Identification of a conserved linear epitope at the N terminus of the rabies virus glycoprotein. *J. Gen. Virol.* 2004; 85(Pt. 11): 3279–83. <https://doi.org/10.1099/vir.0.80362-0>
  15. Takayama-Ito M., Ito N., Yamada K., Minamoto N., Sugiyama M. Region at amino acids 164 to 303 of the rabies virus glycoprotein plays an important role in pathogenicity for adult mice. *J. Neurovirol.* 2004; 10(2): 131–5. <https://doi.org/10.1080/13550280490279799>
  16. Tuffereau C., Leblois H., Bénéjean J., Coulon P., Lafay F., Flamand A. Arginine or lysin in position 333 of ERA and CVS glycoprotein is necessary for rabies virulence in adult mice. *Virology*. 1989; 172(1): 206–12. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(89\)90122-0](https://doi.org/10.1016/0042-6822(89)90122-0)
  17. Dietzschold B., Wunner W., Wiktor T., Lopes A.D., Lafon M., Smith C.L., et al. Characterization of an antigenic determinant of the glycoprotein that correlates with pathogenicity of rabies virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1983; 80(1): 70–4. <https://doi.org/10.1073/pnas.80.1.70>
  18. Préhaud C., Lay S., Dietzschold B., Lafon M. Glycoprotein of non-pathogenic rabies viruses is a key determinant of human cell apoptosis. *J. Virology*. 2003; 77(19): 10537–47. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.19.10537-10547.2003>
  19. Tollis M., Dietzschold B., Viola C., Koprowski H. Immunization of monkeys of with rabies ribonucleoprotein (RNP) confers protective immunity against rabies. *Vaccine*. 1991; 9(2): 134–6. [https://doi.org/10.1016/0264-410x\(91\)90270-g](https://doi.org/10.1016/0264-410x(91)90270-g)

## REFERENCES

1. WHO Expert Consultation on Rabies: first report. In: *WHO. Technical Report Series*. Geneva; 2004: 931. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43262/WHO\\_TRS\\_931\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43262/WHO_TRS_931_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (accessed January 18, 2022).
2. Maier T., Schwarting A., Mauer D., Ross R.S., Martens A., Kliem V., et al. Management and outcomes after multiple corneal and solid organ transplantations from a donor infected with rabies virus. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50(8): 1112–9. <https://doi.org/10.1086/651267>
3. Bardina N.S., Titov M.A., Karaulov A.K. *Rabies in Russia. Risk Estimation. Information and Analytical Review [Beshenstvo v Rossii. Otsenka riska. Informatsionno-analiticheskii obzor]*. Vladimir; 2008. (in Russian)
4. Zaykova O.N., Grebennikova T.V., Elakov A.L., Kochergin-Nikitskiy K.S., Aliper T.I., Chuchalin S.F., et al. Monitoring of rabies in wild animals in the Kirov region after oral immunization [*Molekulyarno-geneticheskaya kharakteristika genomov polevykh izolyatov virusa beshenstva, tsirkuliruyushchikh na territorii Kirovskoy oblasti*]. *Voprosy virusologii*. 2016; 61(4): 186–92. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-4-186-192> (in Russian)

20. Wiktor T.J., Macfarlan R.I., Reagan K.J., Dietzschold B., Curtis P.J., Wunner W.H., et al. Protection from rabies by a vaccinia virus recombinant containing the rabies virus glycoprotein gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1984; 81(22): 7194–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.81.22.7194>
21. Rupprecht C.E., Wiktor T.J., Johnston D.H., Hamir A.N., Dietzschold B., Wunner W.H., et al. Oral immunization and protection of raccoons (*Procyon lotor*) with a vaccinia-rabies glycoprotein recombinant virus vaccine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1986; 83(20): 7947–50. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.20.7947>
22. Blancou J., Kieny M.P., Lathe R., Lecocq J.P., Pastoret P.P., Soulebot J.P., et al. Oral vaccination of the fox against rabies using a live recombinant vaccinia virus. *Nature*. 1986; 322(6077): 373–5. <https://doi.org/10.1038/322373a0>
23. Brochier B., Kieny M.P., Costy F., Coppens P., Bauduin B., Lecocq J.P., et al. Large-scale eradication of rabies using recombinant vaccinia-rabies vaccine. *Nature*. 1991; 354(6354): 520–2. <https://doi.org/10.1038/354520a0>
24. Cliquet F., Barrat J., Guiot A.L., Cael N., Boutrand S., Maki J., et al. Efficacy and bait acceptance of vaccinia vectored rabies glycoprotein vaccine in captive foxes (*Vulpes vulpes*), raccoon dogs (*Nyctereutes procyonoides*) and dogs (*Canis familiaris*). *Vaccine*. 2008; 26(36): 4627–38. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.06.089>
25. Rupprecht C.E., Blass L., Smith K., Orciari L.A., Niezgodna M., Whitfield S.G., et al. Human infection due to recombinant vaccinia-rabies glycoprotein virus. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345(8): 582–6. <https://doi.org/10.1056/nejmoa010560>
26. Rupprecht C.E., Hanlon C.A., Blanton J., Manangan J., Morrill P., Murphy S., et al. Oral vaccination of dogs with recombinant rabies virus vaccines. *Virus Res.* 2005; 111(1): 101–5. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2005.03.017>
27. Amann R., Rohde J., Wulle U., Conlee D., Raue R., Martinon O., et al. A new rabies vaccine based on a recombinant ORF virus (*Parapoxvirus*) expressing the rabies virus glycoprotein. *J. Virol.* 2013; 87(3): 1618–30. <https://doi.org/10.1128/JVI.02470-12>
28. Ge J., Wang X., Tao L., Wen Z., Feng N., Yang S., et al. Newcastle disease virus-vectored rabies vaccine is safe, highly immunogenic, and provides long-lasting protection in dogs and cats. *J. Virol.* 2011; 85(16): 8241–52. <https://doi.org/10.1128/jvi.00519-11>
29. Saxena S., Dahiya S.S., Sonwane A.A., Patel C.L., Saini M., Rai A., et al. A sindbis virus replicon-based DNA vaccine encoding the rabies virus glycoprotein elicits immune responses and complete protection in mice from lethal challenge. *Vaccine*. 2008; 26(51): 6592–601. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.09.055>
30. Yuan Z., Zhang S., Liu Y., Zhang F., Fooks A.R., Li Q., et al. A recombinant pseudorabies virus expressing rabies virus glycoprotein: safety and immunogenicity in dogs. *Vaccine*. 2008; 26(10): 1314–21. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.12.050>
31. Prehaud C., Takehara K., Flamand A., Bishop D.H. Immunogenic and protective properties of rabies virus glycoprotein expressed by baculovirus vectors. *Virology*. 1989; 173(2): 390–9. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(89\)90551-5](https://doi.org/10.1016/0042-6822(89)90551-5)
32. Poulet H., Minke J., Pardo M.C., Juillard V., Nordgren B., Audonnet J.C. Development and registration of recombinant veterinary vaccines. The example of the canarypox vector platform. *Vaccine*. 2007; 25(30): 5606–12. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.11.066>
33. Chen Z., Zhou M., Gao X., Zhang G., Ren G., Gnanadurai C.W., et al. A novel rabies vaccine based on a recombinant parainfluenza virus 5 expressing rabies virus glycoprotein. *J. Virol.* 2013; 87(6): 2986–93. <https://doi.org/10.1128/JVI.02886-12>
34. Yarosh O.K., Wandeler A.I., Graham F.L., Campbell J.B., Prevec L. Human adenovirus type 5 vectors expressing rabies glycoprotein. *Vaccine*. 1996; 14(13): 1257–64. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(96\)00012-6](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(96)00012-6)
35. Tims T., Briggs D.J., Davis R.D., Moore S.M., Xiang Z., Ertl H.C., et al. Adult dogs receiving a rabies booster dose with a recombinant adenovirus expressing rabies virus glycoprotein develop high titers of neutralizing antibodies. *Vaccine*. 2000; 18(25): 2804–7. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(00\)00088-8](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(00)00088-8)
36. Shmarov M.M., Sedova E.S., Nikonova A.E., Elakov A.L., Shcherbinin D.N., Artemova E.A., et al. Immunogenic and protective properties of the recombinant human adenovirus serotype 5 expressing the glycoprotein G gene of the rabies virus vaccine strain RV-97 [*Immunogeny i zashchitnye svoystva rekombinantnogo adenovirusa cheloveka 5-go serotipa, ekspressiruyushchego gen glikoproteina G virusa beshenstva vaktinnogo shtamma RV-97*]. *Immunologiya*. 2020; 41(4): 312–25. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-4-312-325> (in Russian)
37. Gruzdev K.N., Nedosekov V.V. *Animals Rabies [Beshenstvo zhivotnykh]*. Moscow: Akvarium; 2001. (in Russian)
38. Banyard A.C., Evans J.S., Luo T.R., Fooks A.R. Lyssaviruses and bats: emergence and zoonotic threat. *Viruses*. 2014; 6(8): 2974–90. <https://doi.org/10.3390/v6082974>
39. Walker P.J., Blasdel K.R., Calisher C.H., Dietzgen R.G., Kondo H., Kurath G., et al. ICTV virus taxonomy profile: *Rhabdoviridae*. *J. Gen. Virol.* 2018; 99(4): 447–8. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001020>
40. Aréchiga Ceballos N., Vázquez Morón S., Berciano J.M., Nicolás O., Aznar López C., Juste J., et al. Novel lyssavirus in bat, Spain. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(5): 793–5. <https://doi.org/10.3201/eid1905.121071>
41. Gunawardena P.S., Marston D.A., Ellis R.J., Wise E.L., Karawita A.C., Breed A.C., et al. Lyssavirus in Indian flying foxes, Sri Lanka. *Emerg. Infect. Dis.* 2016; 22(8): 1456–9. <https://doi.org/10.3201/eid2208.151986>
42. Hu S.C., Hsu C.L., Lee M.S., Tu Y.C., Chang J.C., Wu C.H., et al. Lyssavirus in Japanese Pipistrelle, Taiwan. *Emerg. Infect. Dis.* 2018; 24(4): 782–5. <https://doi.org/10.3201/eid2404.171696>
43. Badrane H., Bahloul C., Perrin P., Tordo N. Evidence of two *Lyssavirus* phylogroups with distinct pathogenicity and immunogenicity. *J. Virol.* 2001; 75(7): 3268–76. <https://doi.org/10.1128/jvi.75.7.3268-3276.2001>
44. Fooks A.R., Banyard A.C., Horton D.L., Johnson N., McElhinney L.M., Jackson A.C. Current status of rabies and prospects for elimination. *Lancet*. 2014; 384(9951): 1389–99. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62707-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62707-5)
45. Malerczyk C., Freuling C., Gniel D., Giesen A., Selhorst T., Müller T. Cross-neutralization of antibodies induced by vaccination with Purified Chick Embryo Cell Vaccine (PCECV) against different Lyssavirus species. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2014; 10(10): 2799–804. <https://doi.org/10.4161/21645515.2014.972741>
46. Dacheux L., Larrous F., Mailles A., Boisseleau D., Delmas O., Biron C., et al. European bat Lyssavirus transmission among cats, Europe. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15(2): 280–4. <https://doi.org/10.3201/eid1502.080637>
47. 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>
48. Botvinkin A.D. Viruses and bats: interdisciplinary issues [*Virusy i letuchiye myshi: mezhdistsiplinarnye problemy*]. *Voprosy virusologii*. 2021; 66(4): 259–68. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-79> (in Russian)