

Г.А. Баянды^{*1} , Н.Н. Ахметсадыков² , А.К. Бисенбаев¹ 

¹НАО «Казахский национальный университет имени аль-Фараби», Казахстан, г. Алматы

² НПП «Антиген», Казахстан, Алматинская область, Карасайская область, п. Абай

*e-mail: bayandy.gulshat92@gmail.com

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСА БЕШЕНСТВА, ПАТОГЕНЕЗ И ДОСТИЖЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И РАЗРАБОТКЕ СРЕДСТВ БОРЬБЫ

Бешенство известно как самая смертоносная вирусная инфекция, встречающаяся во всем мире среди различных носителей, с почти 100% летальностью при появлении симптомов. Бешенство по-прежнему эндемично в более чем 150 странах и территориях, наносит ежегодный экономический ущерб в размере около 8,6 млрд. долларов США и продолжает уносить жизни примерно 40 000–70 000 человек в год, примерно 40% из которых составляют дети. Опасность бешенства заключается в том, что до сих пор не найдено эффективного лечения, и болезнь обычно приводит к летальному исходу. Большинство этих смертей происходит в странах с ограниченными ресурсами, где отсутствие инфраструктуры препятствует своевременному оповещению и постконтактной профилактике, а повсеместное распространение домашних и диких животных-хозяев делает искоренение маловероятным. Проблема бешенства в Казахстане остается нерешенной, постоянно обнаруживаются новые очаги бешенства и требует улучшения качества профилактических мер. В этом обзоре основное внимание уделяется вопросам, связанным с молекулярно-генетической характеристикой вируса бешенства, патогенезом, а также распространением бешенства в мире и Казахстане. Подробно описаны результаты исследования по разработке антирабических лекарственных препаратов и методов диагностики.

Ключевые слова: вирус бешенства, гликопротеин G, антирабический иммуноглобулин.

G.A. Bayandy^{1,*}, N.N. Akhmetsadykov², A.K. Bisenbaev¹

¹Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty

²SPE «Antigen», Kazakhstan, Almaty region, Karasai region, Abay village

*e-mail: bayandy.gulshat92@gmail.com

Molecular genetic characteristics of the rabies virus, pathogenesis and achievements in the diagnosis and development of control tools

Rabies occurs worldwide in a variety of reservoir animals and is known to be the most deadly viral infection with nearly 100% fatality after symptom onset. Rabies is still endemic in more than 150 countries and territories, resulting in an annual economic loss of about US\$8.6 billion and continues to kill an estimated 40,000–70,000 people a year, approximately 40% of which are children. The danger of rabies lies in the fact that no effective treatment has yet been found and the disease is usually fatal. Most of these deaths occur in countries with limited resources, where a lack of infrastructure hinders early warning and post-exposure prophylaxis, and the ubiquity of domestic and wild animal hosts makes eradication unlikely. The problem of rabies in Kazakhstan remains unresolved, natural foci of the disease are constantly recorded, which requires more effective measures to prevent and combat rabies. This review focuses on issues related to the molecular genetic characterization of the rabies virus, pathogenesis, and the spread of rabies in the world and Kazakhstan. The results of a study on the development of anti-rabies drugs and diagnostic methods are described in detail.

Key words: rabies virus, glycoprotein G, anti-rabies immunoglobulin.

Г.А. Баянды^{1*}, Н.Н. Ахметсадыков², А.К. Бисенбаев¹

¹Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Қазақстан, Алматы қ.

²«Антиген» ҒӨК, Қазақстан, Алматы облысы, Карасай ауданы, Абай а.

*e-mail: bayandy.gulshat92@gmail.com

Құтыру вирусының молекулярлы-генетикалық сипаттамасы, патогенезі және оны диагностикалау мен күресу құралдарын әзірлеудегі жетістіктер

Құтыру бүкіл әлемде әртүрлі жануарлардың арасында кездесетін және ауру симптомдары басталғаннан кейін 100%-ға жуық өліммен аяқталатын ең қауіпті вирустық инфекция болып табылады. Құтыру әлі де 150-ден астам елдер мен аумақтарда эндемиялық сипатқа ие, бұл жыл сайын шамамен 8,6 миллиард АҚШ долларын құрайтын экономикалық шығындарға әкеледі және жылына шамамен 40 000-70 000 адамның өмірін қияды, олардың шамамен 40%-ы балалар. Құтырудың әлі күнге дейін тиісті емі табылмауы мен соңы өлімге алып келеуі себебінен оны әлемдегі ең қауіпті аурулардың қатарына жатқызады. Құтырудан болатын өлімдердің көпшілігі ресурстары шектеулі елдерде орын алады, мұнда инфрақұрылымның нашар дамуы халықты уақтылы ескертуге және вируспен байланыстан кейінгі профилактикаға кедергі келтіреді, ал үй жануарлары мен жабайы жануарлардың кең таралуы вирусты толығымен жоюды қиындатады. Қазақстанда құтыру проблемасы әлі де шешілмеген күйінде қалып отыр, аурудың табиғи ошақтары үнемі тіркеліп отырады, бұл құтырудың алдын алу және оған қарсы күрес шараларының сапасын арттыруды талап етеді. Бұл шолуда құтыру вирусының молекулалық-генетикалық сипаттамасына, патогенезіне, сондай-ақ әлемде және Қазақстанда құтырудың таралуына байланысты мәселелерге назар аударылады. Құтыруға қарсы препараттар мен диагностикалық әдістерді әзірлеу бойынша зерттеу нәтижелері егжей-тегжейлі сипатталған.

Түйін сөздер: құтыру вирусы, G гликопротеині, антирабиялық иммуноглобулин.

Введение

Бешенство (гидрофобия) – один из древних и опасных заболеваний человека и животных. Возбудитель – вирус бешенства (RABV), вызывает острую инфекцию центральной нервной системы. По классификации Международного Комитета по таксономии вирусов, RABV относится к РНК-содержащим вирусам семейства *Rhabdoviridae* и относится к роду *Lyssavirus* [1,2]. Наиболее часто он передается человеку через слюну зараженного животного после укуса. Собаки, еноты, скунсы, летучие мыши и лисы являются животными, которые чаще всего заражаются бешенством, в то время как на домашних собак приходится более 99% всех случаев смерти людей от бешенства [3]. По данным ВОЗ, бешенство является пятым наиболее экономически опасным инфекционным заболеванием [4,5]. Заражение RABV можно предотвратить с помощью вакцинации, и даже если люди подвергаются воздействию вируса через укушенные раны, постконтактная профилактика во многих случаях предотвращает начало заболевания. При наиболее тяжелых укусах рекомендуется введение антирабического иммуноглобулина в качестве начального лечения пострадавшего после контакта с бешенством [6].

Несмотря на то, что первые эффективные вакцины против бешенства были разработаны много лет назад, бешенство человека остается одним из самых смертоносных инфекционных заболеваний для всего человечества. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, от бешенства ежегодно умирает около 60 000 человек, 96% из которых приходится на Азию и Африку, а ежегодные экономические потери составляют примерно 8,6 миллиарда долларов. [7,8]. Кроме этого, ежегодно до 6,5 млн человек получают постэкспозиционные антирабические иммуноглобулины. Всемирная организация по охране здоровья животных (МЭБ) установила 2030 год в качестве срока искоренения бешенства, которое до сих пор остается самой серьезной проблемой в слабо-развитых странах [9].

Профилактика бешенства у людей зависит от комбинации вмешательств. К ним относятся обеспечение постконтактной профилактики (ПКП) пациентов, предэкспозиционная иммунизация людей с высоким риском заражения, борьба с инфекцией в животных резервуарах и контроль над популяциями собак и диких животных [10]. Хотя бешенство можно предотвратить, высокая стоимость вакцин, усугубляемая отсутствием образования и осведомленности о

заболевании, ограничивает использование ПКП. Недавние исследования показывают, что большинство пациентов стали жертвами бешенства из-за небрежности, неосведомленности или неадекватной доступности услуг первичной медико-санитарной помощи [11].

Молекулярно-генетическая характеристика вируса бешенства

Вирус бешенства относится к роду лиссавирусов из семейства *Rhabdoviridae*. Существует семь признанных генотипов лиссавирусов, определенных на основе их генетического сходства:

вирус бешенства (генотип 1), вирус летучих мышей Лагос (генотип 2), вирус Мокола (генотип 3), вирус Дювенхаге (генотип 4), лиссавирус европейских летучих мышей типа 1 (генотип 5), европейский лиссавирус летучих мышей типа 2 (генотип 6) и австралийский лиссавирус летучих мышей (генотип 7) [12]. У летучих мышей Евразии также недавно были обнаружены четыре новых генотипа: араванский, худжандский, иркутский и западно-кавказский [13]. Большинство случаев заражения бешенством и летальных исходов как у животных, так и у людей вызвано генотипом 1, классическим вирусом бешенства (таблица 1).

Таблица 1 – Описание штаммов вируса бешенства [14]

Тип вируса	Характеристика
Уличный вирус бешенства	изолят от инфицированного естественным путем животного, например собаки или лисы.
Фиксированный вирус бешенства	вирус бешенства, пассированный в тканевой культуре или на животных. Термин фиксированный указывает только на то, что стабилизировались инкубационный период и вирулентность вируса.
Патогенный вирус бешенства	штамм, который обычно вызывает бешенство после периферической инокуляции.
Аттенуированный вирус бешенства	штамм со значительно сниженной способностью вызывать бешенство после прививки животному
Нейротропный вирус бешенства	штамм, который преимущественно поражает первичные нейроны или линии нейрональных клеток
Ненейротропный вирус бешенства	штамм, который поражает нейрональные клетки на уровне, меньшем или равном уровню других типов клеток

Вирионы вируса бешенства имеют пулевидную форму диаметром 75 нм и длиной 100–430 нм в зависимости от штамма. Один конец конический, а другой плоский (рис. 1б). На наружной поверхности вирусной частицы имеются выступы в виде шипов длиной 10 нм, которые прикреплены к двуслойной липидной оболочке [15]. RABV является прототипом нейротропного вируса и имеет небольшой геном с отрицательной цепью РНК размером около 12 т.п.н., который кодирует пять белков: нуклеокапсидный белок (N), фосфопротеин (P), матричный белок (M), гликопротеин (G) и РНК-зависимую РНК-полимеразу (L) [2]. Гены кодирующие эти белки в геноме расположены в следующем порядке 3'-N-P-M-G-L-5' (рисунок 1 А). Среди всех видов и штаммов лиссавирусов, N, M и L белки сходны по структуре и длине, тогда как длина P белка и цитоплазматического домена G белка варьируют [16]. Гены обычно разделены консер-

вативными нетранскрибируемыми межгенными областями (IGRs; рисунок 1 Б). Подобно всем РНК-вирусам с отрицательной цепью, РНК-геном плотно инкапсулирован в нуклеопротеин. Только инкапсулированная РНК, называемая рибонуклеопротеином (РНП), является функциональной матрицей для транскрипции и репликации.

N-белок из 450 аминокислот, который охватывает геном в соотношении один N-белок к девяти рибонуклеотидам, является вирусным РНК-связывающим белком. Длинные С-концевые внутренне неупорядоченные области белка (IDPR) и несколько более короткие IDPR составляют примерно 31% белка. Показано, что N-белок, который является наиболее активно экспрессирующимся белком во время инфекции [17], инкапсулирует вирусную геномную РНК, защищая ее от нуклеаз, и образует комплекс с P-белком во время репликации. P-белок RABV

связывается со свободным от РНК N-концом N-белка [18], тогда как N-конец Р-белка отвечает за его взаимодействия с РНК-связанным N-белком.

Белок Р представляет собой многофункциональный белок, состоящий из длинного неупорядоченного N-концевого домена (аминокислоты 1–90), центрального домена димеризации (DD, аминокислоты 91–133), неупорядоченного линкера (аминокислоты 134–185) и C-концевой домен (CTD, аминокислоты 185–297), содержащий большое количество сайтов связывания белков хозяина, а также вирусных белков [17]. Аминокислоты Р-белка в положениях 1–60 связываются с N-белком, что препятствует связыванию N-белка с неспецифической РНК хозяина, а аминокислоты Р-белка в положениях 11–50 активируют L-белок [18]. Транскрипция и репликация RABV зависят от связывания C-концевого домена белка Р с комплексом N/РНК. Белок Р участвует в синтезе вирусной РНК в качестве кофактора РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp).

Белок М играет важную роль в сборке, морфогенезе и почковании дочерних вирусных частиц RABV, следовательно, рассматривается как существенный детерминант патогенности [19]. Аминокислота в положении 95 М-белка является цитопатическим детерминантом RABV и, как было показано, играет важную роль в разрушении клеточной мембраны [17, 19, 20]. Белок М взаимодействует с RNP и G-белком, участвуя связываний RNP к мембране клетки-хозяина и отпочковании инкапсулированных вирусных частиц даже в отсутствие G-белка.

Белок G вируса бешенства (RABV-G) является единственным белковым компонентом оболочки вируса и составляет более 40% от общего содержания белка в вирусе. Белок G (62–67 кДа) представляет собой вирусный гликопротеин типа I, состоящий из 505 аминокислот [21], и имеет от двух до четырех потенциальных сайтов N-гликозилирования, из которых только один или два являются гликозилированными, в зависимости от штамма вируса [22]. Также было показано, что G-белок ацетилирован в трансмембранном домене. G-белок можно разделить на три части: внеклеточный домен; трансмембранный домен; и цитоплазматический домен. Внеклеточный домен существует в виде гомо-тримера, каждый мономер которого содержит 439 аминокислотных остатков. Трансмембранный домен включает около 20 аминокислотных

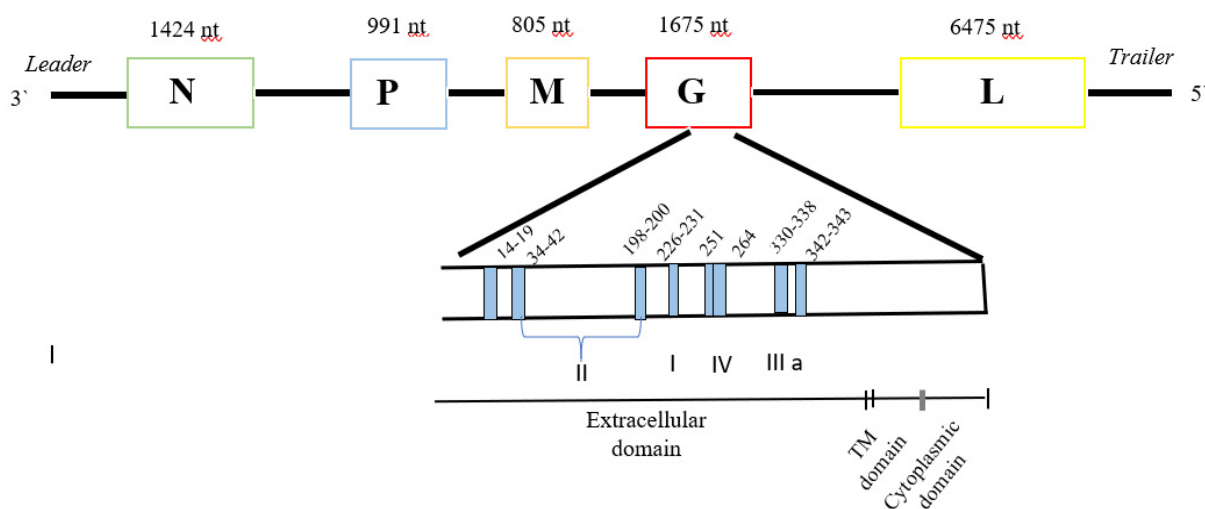
остатков (аминокислоты от 460 до 480 начиная с N-конца). Цитоплазматический домен состоит из 44 аминокислот, которая находится в цитоплазме инфицированных клеток и взаимодействует с М-белками для завершения сборки вируса [23]. Внеклеточный домен RABV-G экспонируется на поверхности вирусной частицы и является единственной молекулой, которая распознает рецепторы на поверхности клетки-хозяина, что указывает на его критическую роль в патогенезе вируса и в качестве реальной точки-мишени для нейтрализующих антител [24]. Антигенная структура гликопротеина G вируса бешенства была первоначально определена в работе Lafon et al. [25]. Антигенные сайты идентифицировали с использованием разных мышинных моноклональных антител (Mab) и устойчивых к MAb вариантов вируса. С тех пор антигенные сайты были картированы путем идентификации аминокислотных мутаций в гликопротеине устойчивых к разным вариантам Mab [26]. Известные антигенные сайты гликопротеина G указаны на рисунке 2. Показано, что большинство MAb, нейтрализующих вирус бешенства, направлены против антигенного сайта II [26], который представляет собой прерывистый конформационный эпитоп, содержащий аминокислоты, находящиеся в положении от 34 до 42 аминокислоты и от 198 до 200 аминокислоты [27]. Антигенный сайт III представляет собой непрерывный конформационный эпитоп с 330 по 338 а.о. и содержит два заряженных остатка, K330 и R333, которые влияют на патогенность вируса [28]. Конформационный антигенный сайт I, расположенная в а.о. 226–231 [28], определялся только одним MAb. Известно, что антигенный сайт IV содержит перекрывающиеся линейные эпитопы. Benmansour и др. [29] также описали наличие минорного сайта, расположенного в положениях с 342 по 343, который отличается от антигенного сайта III, несмотря на его непосредственную близость.

Белок L представляет собой многофункциональный белок, играющий важную роль в репликации и транскрипции вируса. Однако, функции L-белка менее исследованы. Белок L вместе с белком Р образует комплекс полимеразы и комплекс вирусного рибонуклеопротеина RNP вместе с белками N и Р, чтобы функционировать как вирусный RdRp и в конечном итоге контролировать репликацию и транскрипцию RABV [30]. Белки L и Р связываются с легкой цепью 1 динеина (DLC1), которая влияет на организацию микротрубочек и опосредует реорганизацию

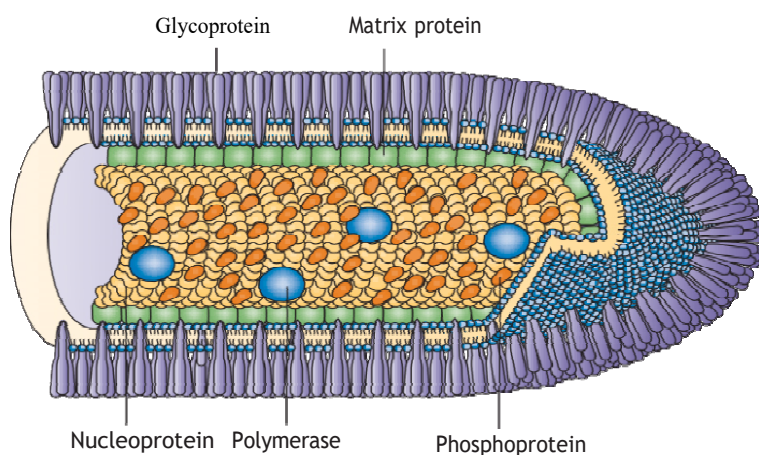
цитоскелета, чтобы облегчить транспорт вирусных компонентов внутри клеток для первичной транскрипции [31]. Tian и др. [32] мутировали четыре ключевых аминокислотных сайта, К (1685), D (1797), К (1829) и Е (1867), в консервативной тетрамерной области вируса везикулярного стоматита (VSV). В VSV белок L содержит консервативную каталитическую тетрамерную область К-D-K-E, которая функционирует в ос-

новном как N-7 и 2'-О-метилтрансфераза (МТаз) в процессе кэпирования вирусной мРНК. Они сконструировали серию рекомбинантных вирусов бешенства (rRABV) и показали, что К1685 и К1829 аминокислоты L белка более чувствительны к ингибированию экспрессии интерферона типа I, способствуя ускользанию от врожденного иммунитета в условиях *in vitro* и *in vivo* [32].

А



Б



А – расположение генов вируса бешенства, Б – вирион вируса бешенства

Рисунок 1 – строение вируса бешенства [14]

Таким образом, пять структурных белков N, P, M, G и L вируса бешенства (Таблица 2) играют жизненно важную роль в сборке зрелых вирусных частиц. Эти пять структурных

белков работают вместе, чтобы регулировать репликацию вируса, транскрипцию, инфекцию и уклонение от иммунного ответа хозяина.

Таблица 2 – Структурные белки вируса бешенства

Белок	Размер, а.о.	Молекулярная масса, кДа	Функция	Ссылка
Нуклеопротеин (N-белок)	450	55	контролирует процессы репликации и транскрипции	[15]
Матриксный белок (M-белок)	202	26	обеспечивает связь между гликопротеином и нуклеокапсидом.	[15, 33]
Фосфопротеин (P-белок)	297		участвует в инициации процессов транскрипции и репликации РНК ВВ	[15]
РНК-зависимая РНК-полимераза (L-белок)	2142	190	транскрипция вирусного генома	[33]
Гликопротеин (G-белок)	505	67	является главным поверхностным белком вируса бешенства, ответственным за выработку вируснейтрализующих антител; участвует в формировании функциональной целостности белка	[34]

Патогенез

Распространенным путем передачи бешенства к человеку является укус или заражение царапин слюной животного, зараженной вирусом [33]. Риск заражения бешенством при укусе как минимум в 50 раз выше, чем при царапинах. Инкубационный период варьирует от 5 дней до нескольких лет (обычно 2–3 месяца, редко более 1 года) в зависимости от количества вируса в инокуляте [34]. Клинические признаки можно разделить на пять стадий: инкубационный период; продромальный период; острая неврологическая фаза; кома; и смерть [35, 36]. Бешенство человека может проявляться либо в энцефалитической (яростной), либо в паралитической (немой) формах [37].

Основной биологической функцией G-белка является проникновение в клетку посредством взаимодействия с рецепторами RABV, такими как никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (nAChR), молекула адгезии нейронов (NCAM1; UniProt ID: P13591), низкоаффинный рецептор нейротрофина p75 (p75NTR, также известный как член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли 16; UniProt ID: P08138) и метаботропный глутаматный рецептор подтипа 2 (mGluR2; UniProt ID: Q14416) [24,38]. nAChR состоит из пяти субъединиц, расположенных симметрично вокруг центральной поры. Известно, что нейрональные подтипы nAChR (которые служат рецепторами G-белка RABV) существуют в виде различных гомомерных или гетеромерных комбинаций двенадцати различных субъ-

диниц никотиновых рецепторов: α_2 – α_{10} и β_2 – β_4 (при этом некоторые из подтипов nAChR нейронов представляют собой $(\alpha_4)_3(\beta_2)_2$, $(\alpha_4)_2(\beta_2)_3$, $(\alpha_3)_2(\beta_4)_3$, $\alpha_4\alpha_6\beta_3(\beta_2)_2$ и $(\alpha_7)_5$). Следовательно, существует множество возможностей для связывания G-белка с nAChR. Установлено физическое взаимодействие никотинового ацетилхолинового рецептора альфа-1 (nAChR α_1 или CHRNA1; UniProt ID: P02708) [24,39] и nAChR α_7 (CHRNA7, UniProt ID: P36544) [40] с G-белком RABV. Кроме того, G-белок может связываться с прикрепленным к микротрубочкам серин/треониновой протеинкиназой 1 и 2 клетки хозяина (MAST1 (UniProt ID: Q9Y2H9) и MAST2 (UniProt ID: Q6P0Q8) соответственно), тирозин-протеинфосфатазой не рецепторного типа 4 (PTPN4; UniProt ID: P29074), белком с множественными доменами PDZ (MPDZ; UniProt ID: O75970) и синаптосомально-ассоциированным белком 25 (SNAP25; UniProt ID: P60880) [41].

Вирус бешенства проникает в клетки-хозяева через эндосомальный путь после прикрепления к рецептору. Низкий pH внутри эндосомы запускает сварку мембран, что позволяет вирусной ДНК проникать в цитозоль. Гликопротеин G, необходимый для патогенеза, катализирует как слияние мембран, так и связывание с рецепторами [42]. Вся активность транскрипции и репликации происходит в цитоплазме, в тельце Негри, специализированной «вирусной фабрике» [43].

Первым этапом цикла репликации является транскрипция вирусного генома. Комплекс полимеразы LP входит в нуклеокапсид на 3'-конце и начинает транскрипцию с образованием

короткой молекулы РНК, лидерной РНК, которая не является ни экпированной, ни полиаденилированной. После остановки транскрипции полимеразы перезапускает транскрипцию нуклеопротеиновой мРНК, которая блокируется и полиаденилируется вирусным полимеразным комплексом. Затем продуцируются мРНК для N, P, матричного белка, гликопротеина и L белка [43,44]. Эти комплементарные или кРНК также инкапсулируются с нуклеопротеином и связываются с комплексом LP. Они используются в качестве матриц для создания новых геномов РНК с отрицательной цепью для образования новых вирусов.

RABV может реплицироваться в мышцах или других местных тканях после воздействия и получает доступ к моторным концевым пластинкам и двигательным аксонам для достижения центральной нервной системы.

При естественных инфекциях нейроинвазия RABV происходит через синаптическую щель в нервно-мышечном синапсе. Наиболее веские ранние доказательства этого были получены, когда было обнаружено белок-белковое взаимодействие между RABV и nAChR, что сделало nAChR первым известным клеточным рецептором RABV [45, 18]. nAChR представляет собой широко распространенный рецептор в периферической нервной системе, расположенный на постсинаптической мембране нервно-мышечного синапса [47]. Открытие взаимодействия между nAChR и RABV далее было подтверждено данными иммунофлуоресценции и электронной микроскопии, которые показали фиксированную локализацию RABV в нервно-мышечном синапсе в условиях *in vivo* [18, 47]. Следует отметить, что nAChR располагается на постсинаптических мышечных мембранах, а не на пресинаптических нервных мембранах, как первоначально предполагалось. Это указывает на то, что RABV сохраняет стратегию локальной репликации в мышцах до нейроинвазии. Концентрация вируса в нервно-мышечном синапсе может увеличить вероятность проникновения вируса в ЦНС. Этим также можно объяснить длительные инкубационные периоды естественной инфекции RABV, во время которых в мышечных клетках может возникать латентная стадия или стадия низкой репликации RABV. Такая гипотеза подтверждается экспериментами, в которых репликация RABV уличного вируса происходила в условиях *in vivo*, несмотря на денервацию инокулированной мышцы [48, 49]. Однако проникновение

RABV с периферии в ЦНС без предварительной локальной репликации также наблюдалось у лабораторных животных, привитых фиксированным RABV [46].

Считается, что RABV проникает в нервную систему исключительно через первичные двигательные нейроны, а не через сенсорные или вегетативные нейроны [18]. Транснейронное отслеживание RABV предоставило достаточно доказательств в пользу этой гипотезы. Например, фиксированные штаммы вируса бешенства использовали для картирования мышц, контролирующей движение глаз у морских свинок [50], лицевых и луковично-губчатых мышц крыс [51] и двигательной иннервации мышц рук приматов [52]. В этих исследованиях было обнаружено, что RABV маркирует только двигательные нейроны. Однако эта гипотеза противоречит результатам полученных в других исследованиях. После внутримышечного введения мышам фиксированного штамма RABV в другой группе было обнаружено одновременное инфицирование сенсорных и двигательных нейронов в ранние сроки после заражения. В другом исследовании, в котором фиксированный RABV был инокулирован в подушечку лапы мыши, был обнаружен антиген RABV в сенсорных нейронах ганглия задних корешков [18].

Исследования со стандартным штаммом вируса бешенства с фиксированным контрольным заражением в кокультурах спинного мозга и мышц цыплят показали, что нервно-мышечное соединение является основным местом проникновения в нейроны [53]. Транспорт от периферических нервов к ЦНС происходит с довольно постоянной скоростью 8-20 мм/день, и время зависит от расстояния места инокуляции от ЦНС [54].

После того, как вирус достигает ЦНС, происходит быстрая диссеминация. Независимо от клинических проявлений или места укуса, вирус бешенства в первую очередь обнаруживается в стволе головного мозга, таламусе, базальных ганглиях и спинном мозге. Смерть наступает через 7-10 дней после появления клинических признаков, если не оказывается интенсивная терапия. [54].

Современные особенности распространение бешенства в мире и в Казахстане

На проявление бешенства в современных условиях оказывают значительное воздействие

природные и хозяйственно-экономические факторы. Интенсивность его проявления во времени почти никогда не бывает равномерной. Изменения численности животных носят как случайный и предсказуемый сезонный, так и циклический характер. Эти модификации являются одним из наиболее важных аспектов эпизоотической фазы бешенства.

К бешенству восприимчивы все виды млекопитающих, хотя первичными переносчиками вируса являются плотоядные. В то время как бродячие собаки в городских районах Южного полушария являются основной причиной вспышек бешенства, в северном полушарии бешенство в первую очередь является болезнью лесных животных. [55].

Бешенство распространено практически по всему миру, за исключением некоторых островных государств (Австралия, Великобритания, Ирландия, Новая Зеландия, Япония) и Антарктиды. До настоящего времени бешенство остается одним из самых опасных заболеваний, от которого ежегодно погибает на планете 60000 человек и 1 млн животных [56].

Азиатский континент насчитывает большинство зарегистрированных в мире случаев бешенства у человека и животных, где основной процент составляет Индия (Рисунок 3). В регионе Юго-Восточной Азии в Всемирной организации здравоохранения насчитывается одиннадцать государств-членов (Бангладеш, Бутан, Корейская Народно-Демократическая Республика, Индия, Индонезия, Мальдивы, Мьянма, Непал, Шри-Ланка, Таиланд, Тимор-Лешти), восемь из которых являются эндемичными по бешенству. Более 1,4 миллиарда человек в Регионе подвержены риску заражения бешенством, и примерно 45% случаев смерти от бешенства в мире приходится на Азию [57].

В настоящее время только несколько стран Азии, включая Японию, Сингапур и Тайвань, свободны от бешенства. Доказательства возможности элиминации бешенства, передаваемого собаками, были продемонстрированы в таких странах Азии, как Сингапур и Малайзия. Считается, что строгое соблюдение правил и политика регистрации собак, вакцинация и управление популяцией собак сделали контроль и искоренение бешенства эффективными в этих странах. Малайзия граничит с Таиландом, и концепция иммунного пояса

была разработана путем лицензирования собак и обязательной вакцинации собак, а также систематического уничтожения невакцинированных собак в буферной зоне для предотвращения проникновения бешенства с северной границы [58].

На большей территории Африки регистрируется и представляет реальную угрозу человеку и сельскохозяйственным животным бешенство собак, на которое приходится свыше 90% случаев. Ежегодно в Африке от бешенства погибает около 25000 человек, причем примерно 1 человек умирает каждые 20 минут. Дети больше всего страдают от этой болезни: 4 из каждых 10 смертей приходится на детей в возрасте до 15 лет [59]. Эти цифры доказывают что бешенство связано с бедностью, плохой системой здравоохранения и отсутствием образования. Население часто не осведомлено о риске заражения бешенством и о том, что делать в случае укуса собаки. В странах Африки к югу от Сахары отсутствуют центры профилактики бешенства, где пострадавшие от укусов могут получить жизненно важные биологические препараты (вакцину и иммуноглобулин) [60].

За последнее столетие произошли существенные изменения в заболеваемости бешенством в Европе. Некоторые европейские страны искоренили и в настоящее время свободны от собачьего бешенства путем вакцинации домашних животных и истребления волков и бездомных собак. Однако рыжие лисы стали основным хозяином, резервуаром и переносчиком бешенства в середине 20 века, когда вирус бешенства адаптировался к лисам. В результате были созданы новые природные очаги заражения бешенством. В целях предотвращения распространения лисьего бешенства в Европе развернулась компания по борьбе с бешенством лис, включающая в себя две стратегии: уничтожение и оральная вакцинация лис. После сравнения различных подходов было обнаружено, что оральная вакцинация эффективна для искоренения бешенства даже в среде с растущими популяциями лисиц. [61]. К 2020 году ЕС хотел полностью искоренить бешенство как среди домашних, так и среди диких животных. Какой бы достижимой ни казалась цель, два члена ЕС, Польша и Румыния, подтвердили в 2020 году, что болезнь все еще присутствует в восточной половине ЕС. [9].

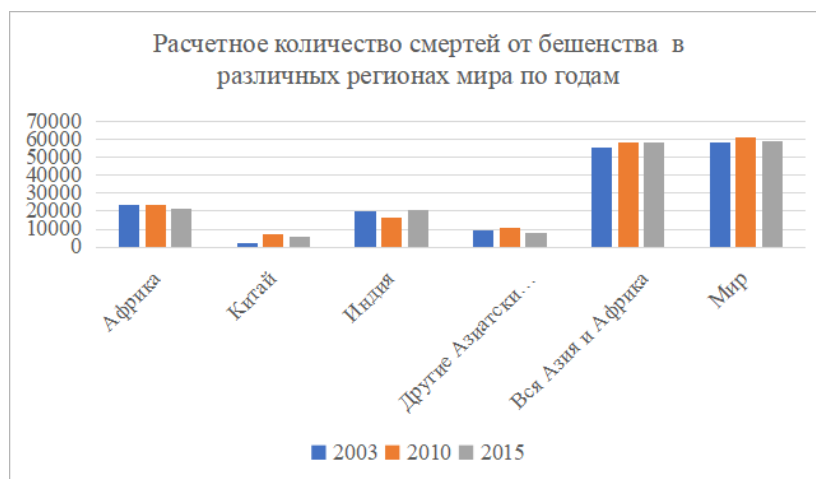


Рисунок 3 – Расчетное количество смертей от бешенства (с доверительным интервалом 95 %) в различных регионах мира (*без учета стран Центральной Азии) [4]

Эпидемиология бешенства в Северной Америке отличается от эпидемиологии в Африке и Азии, где > 99% зарегистрированных случаев смерти людей от бешенства связаны с собаками. Только наземные мезохищники и летучие мыши до сих пор являются резервуарами лиссавируса бешенства в Соединенных Штатах, поскольку собачье бешенство там ликвидировано. Среди животных, которые составляют наземный резервуар Пуэрто-Рико, есть скунсы, лисы, еноты и маленькие индийские мангусты. В США бешенство регистрируется от одного до трех случаев заболевания людей каждый год, при этом взаимодействие с летучими мышами составляет большинство этих случаев. [62].

Проблема бешенства более серьезна в Латинской Америке, чем в США. С помощью Панамериканской организации здравоохранения в 1983 году в Латинской Америке и Карибском бассейне были запущены скоординированные инициативы по искоренению бешенства среди людей, вызванного укусами собак. Эти инициативы привели к снижению распространенности бешенства среди людей и собак на 90%. В Боливии, Гватемале, Гаити и Доминиканской Республике в 2017 году было зарегистрировано всего 19 случаев. [63].

Населению Казахстана серьезно угрожает человеческое бешенство. Снижения заболеваемости животных не наблюдалось, несмотря на существование программ вакцинации сельскохозяйственных животных, домашних собак, кошек и домашнего скота, а также ограниченную

программу вакцинации лисиц путем раздачи пропитанных вакциной приманок [67]. Согласно ранее опубликованным данным, в период с 2007 по 2011 год было зарегистрировано 44 случая бешенства среди людей, или в среднем 9 смертельных исходов в год. В 2010 году на миллион человек приходилось 3700 укусов собак, а в 2011 году на миллион человек приходилось 4130 укусов собак. [64, 65].

Проблема бешенства в Казахстане остается нерешенной, постоянно регистрируются природные очаги заболевания, что требует повышения эффективности мер профилактики и борьбы с бешенством.

Методы диагностики бешенства

Выявление инфекции бешенством до появления клинических симптомов заболевания невозможно с помощью используемых в настоящее время методов диагностики, и до тех пор, пока не проявятся определенные симптомы бешенства, такие как гидрофобия или аэрофобия, диагностика может быть затруднена. Используя различные диагностические методы, предназначенные для обнаружения полного вируса, вирусных антигенов или нуклеиновых кислот в инфицированных тканях (мозг, кожа или слюна), можно диагностировать бешенство у людей как прижизненно, так и посмертно.

У животных бешенство диагностируют с помощью прямого теста на флуоресцентные

антитела (МФА), который определяет наличие антигенов вируса бешенства в тканях головного мозга (Таблица 3) [66].

Обнаружение вирусной РНК с помощью молекулярных методов, как RT-PCR в настоящее

время не рекомендовано Всемирной организацией здравоохранения для обычной посмертной диагностики бешенства. Молекулярные методы применимы преимущественно для научных исследований.

Таблица 3 – Стандартные диагностические тесты на бешенство [4]

Виды (время испытаний)	Определение антигена		Определение РНК		Выделение вируса		Определение антител	
	Образец	Тест	Образец	Тест	Образец	Тест	Образец	Тест
Человек (предсм.)	Кожа/ фолликула волос	МФА	Кожа/ фолликула волос, Слюна, слезы, спинномозговая жидкость	ОТ-ПЦР	Слюна, слезы, Спинномозговая жидкость	выделение вируса бешенства в культуре клеток, выделение вируса бешенства на белых мышцах	Сыворотка, спинномозговая жидкость	ИФА
Человек (посмертно)	Мозг Кожа/ фолликула волос	МФА, прямой-экспресс иммуногистохимический тест	Мозг Кожа/ фолликула волос	ОТ-ПЦР	Мозг	выделение вируса бешенства в культуре клеток, выделение вируса бешенства на белых мышцах	НП	НП
Животное (посмертно)	Мозг	МФА, прямой-экспресс иммуногистохимический тест	Мозг	ОТ-ПЦР	Мозг	выделение вируса бешенства в культуре клеток, выделение вируса бешенства на белых мышцах	НП	НП

Для обнаружения антигена вируса бешенства также применяют твердофазный иммуноферментный анализ. При исследовании большого количества проб ИФА является более продуктивным методом по сравнению с МФА, кроме того, на результат ИФА не влияет качество исследуемого материала [67].

Выделение вируса бешенства в культуре клеток является одним из современных методов. Для выделения вируса бешенства из патологического материала также используют различные культуры клеток. Однако показано, что культура клеток мышшиной нейробластомы (MNA, N-2a), а также клетки McCoу и CER более чувствительны к заражению ВБ, чем клетки почки сирийского хомяка (ВНК-21) и клетки фибросаркомы собаки (А-71). Для выделения уличного вируса в настоящее время используется культура клеток мышшиной нейробластомы [68].

Выделение вируса бешенства на белых мышцах. Сущность метода заключается в выделении

вируса от больных, убитых или павших животных путем инокулирования патологического материала белым мышам и последующей его идентификацией. Результат биопробы, как положительный, так и отрицательный, должен быть подтвержден МФА или обнаружением телец включений у павших мышей или убитых во время агонии [67].

Антирабические лекарственные препараты: достижение и перспективы

К сожалению, в настоящее время не существует лекарства от болезни бешенства после появления клинических симптомов, и на сегодняшний день большинство случаев бешенства заканчивались смертельным исходом. Уникальный метод, известный как «постконтактная профилактика», позволяет практикующим врачам успешно избежать заражения бешенством даже после контакта с подозрительным животным. [69].

Согласно позиции ВОЗ основными компонентами постэкспозиционной профилактики являются: 1) курс иммунизации антирабической вакциной против бешенства, отвечающей рекомендациям ВОЗ; 2) Введение антирабического иммуноглобулина в качестве немедленного лечения пострадавшего при самых тяжёлых укусах (категория III) При проведении вакцинации для индукции гуморального ответа требуется время, и за это время вирус может достигать центральной нервной системе. Поэтому в схему ПЭП и добавляется введение антирабического иммуноглобулина, действие которого наступает практически с момента введения, так как препарат содержит готовые антирабические антитела.

Для пассивной иммунизации доступны три класса биопрепаратов: человеческий антирабический иммуноглобулин, лошадиный антирабический иммуноглобулин и высокоочищенные фрагменты $F(ab')_2$, полученные из лошадиного иммуноглобулина. Данные показывают, что ингибирующее действие пассивных антител на выработку активных антител обуславливает существование пассивных антирабических антител более 7 дней в крови иммунизированного иммуноглобулином человека, что снижает эффективность вакцинации [70]. Известно, что выработка активных антител начинается на седьмой день после введения вакцины, а период полувыведения человеческого антирабического иммуноглобулина составляет около 21 дня [71]. По этой причине иммуноглобулина нельзя вводить более чем через 7 дней после последней антирабической иммунизации.

На сегодняшний день в мире выпускаются три типа вакцин против бешенства человека:

- вакцины на основе клеточных культур: очищенная вакцина из куриных эмбрионов, очищенная вакцина Vero клеточная вакцина против бешенства и диплоидноклеточная вакцина человека, вакцина из утиных эмбрионов и вакцины из нервных тканей. ВОЗ рекомендует прекратить использование вакцин из нервных тканей, поскольку они вызывают тяжелые побочные реакции и менее иммуногенны, чем другие вакцины [4].

Развитие технологии обратной генетической манипуляции не только резко изменило и расширило область молекулярной биологии одноцепочечных РНК-вирусов с отрицательным смыслом, но и открыло новые возможности для изучения патогенности RABV, а также для разработки новых RABV-вакцин и новое поколе-

ние вакцинных векторов на основе RABV. По сравнению с традиционными инактивированными биопрепаратами рекомбинантный RABV с дефектами репликацией считается более безопасным и эффективным кандидатом на вакцину, которая, как ожидается, будет играть более широкую роль в профилактике, контроле и ликвидации бешенства. Morimoto et al. обнаружил, что RABV с удалением Р гена может реплицироваться и продуцировать вирусное потомство в клеточных линиях. Такой вирус не обладал патогенностью для взрослых мышей, даже когда был инокулирован в мозг мышей. Между тем, RABV с удалением Р гена индуцирует более высокие титры вирус нейтрализующих антител и защищает мышей от летального заражения штаммом CVS [72]. McGettigan et al. сконструировали репликационно-дефицитную RABV-вакцину, в которой был удален ген М, и у собак после введения этой вакцины не было обнаружено системной или местной реакции, при этом индуцировались быстрые и эффективные вирус нейтрализующие антитела [73]. Таким образом, ожидается, что конструкции RABV с удалением генов Р или М станут более безопасными альтернативами получению аттенуированных RABV-вакцин с использованием обратной генетической манипуляции.

В дополнение к мутациям сайтов или удалению вирусных генов, вставка проапоптотических генов и антивирусного гена, экспрессия воспалительных цитокинов и добавление вирусных генов могут быть дополнительными стратегиями для разработки новых вакцин-кандидатов. Réza Etessami et al. и др. [24] показали, что RABV, содержащий две копии гена G, увеличивает экспрессию вирус нейтрализующих антител. Faber et al. [74] обнаружили, что сверхэкспрессия G-белка рекомбинантного вируса SPBNGA-GA приводит к клеточному апоптозу и усилению противовирусных иммунных ответов. Tao et al. [75] установили обратную генетическую систему для штамма LEP и получили рекомбинантный вирус LEP, несущий два идентичных G-гена. Титр ВНА инактивированной вакцины, продуцируемой rLEP-G, у мышей и собак был значительно выше, чем у вакцины, полученной из LEP. Повышение уровня экспрессии G-белка в вакцинных штаммах может не только значительно снизить вероятность патогенности, но и значительно улучшить производственную мощность и биобезопасность, а также значительно снизить себестоимость продукции. Zhang et. al.

[76] конструировали рекомбинантную антирабическую вакцину против бешенства, в котором сливали гликопротеин G вируса RABV LBNCE с маленькими пептидами связывающиеся с дендритными клетками. Более высокий уровень ВНА были обнаружены у мышей привитых с рекомбинантным штаммом rLBNSE-DCCp по сравнению с отрицательным контролем. Так, Zhang et. al. предполагают, что экспрессия воспалительных цитокинов увеличивает эффект антирабической вакцины.

В настоящее время терапия наноантителами считается очень перспективной альтернативой для лечения сложных вирусных инфекций. Наноантитела – это вариабельный участок “тяжелопептидных антител”, которые обнаружены только у представителей семейства Верблюдовых и у хрящевых рыб. Наноантитела имеют ряд преимуществ, в том числе экономичность и простоту производства в больших количествах в бактериях, хорошую растворимость, устойчивость к значительным колебаниям температуры и pH, лучшее проникновение в ткани в условиях *in vivo* [77]. Он может не только заменить иммуноглобулины, но и открыть путь к радикальным изменениям в лечении бешенства.

Заключение

Большое разнообразие диких и домашних животных, пораженных бешенством, является одной из причин того, что бешенство все еще эндемично на большей части планеты. Его постоянное изменение также способствует распространению инфекции бешенства.

Искоренение природных очагов бешенства – очень сложная задача. Поэтому теоретические и практические задачи науки о бешенстве будут по-прежнему иметь большое значение. Главным препятствием в борьбе с бешенством во всех странах являются экономические проблемы. Но помимо них есть ряд других научных вопросов, которые должны быть решены в ближайшее время. Первый шаг является создание доступных и мощных вакцин для успешной борьбы с бешенством как у домашних, так и у диких животных. Также необходимо иметь более глубокое понимание того, как различные штаммы вируса бешенства сохраняются и передаются среди популяций животных, чтобы распознавать и предвидеть образование свежих резервуаров этой инфекции.

Литература

1. Fooks A.R, Banyard A.C., Ertl H.J. New human rabies vaccines in the pipeline // *Vaccine*. -2019.- № 37.- P. 140–145.
2. Yousaf M., Qasim M., Zia S., Rehman Khan M., Ur Ashfaq U., & Khan, S. Rabies molecular virology, diagnosis, prevention and treatment // *Virology Journal*.- 2012.- № 9(1). -P. 1-5.
3. World Health Organization experts. Expert consultation on rabies // WHO Technical Report Series 931. – Geneva: WHO, 2011. – P. 221-324.
4. Fooks, A. R., Cliquet, F., Finke, S., Freuling, C., Hemachudha, T., Mani, R. S., Banyard, A. C. Rabies // *Nature Reviews Disease Primers*.- 2017.-№ 3. – P. 1-19.
5. Servat A, Cliquet F. Mouse potency testing of rabies vaccines // *Cambridge (MA) Academic Press*; – 2015.- № 2. – P. 269–279.
6. Hampson K., Coudeville L., Lembo T., Sambo M., Kieffer A, Attlan M. et al. Estimating the global burden of endemic canine rabies // *Plos Negl. Trop. Dis*.-2015.-№ 9(4) – e0003709 – P. 356-369
7. Ahmad T, Musa T., Jin H. Rabies in asian countries: where we are stand? // *Biomed. Res. Ther.*, -2018. – № 5- P. 2719-2720.
8. Lojkić, I., Šimić, I., Bedeković, T., Krešić, N. Current status of rabies and its eradication in eastern and southeastern europe // *Pathogens*.-2021.-№ 10(6).-P. 742-765.
9. Lembo T. and partners. For rabies prevention. The blueprint for rabies prevention and control: A novel operational toolkit for rabies elimination // *Plos Negl Trop Dis* -2012.- №6 (2).-P. 325-338
10. Fooks A., Banyard A., Horton D. Et Al. Current status of rabies and prospects for elimination // *The Lancet*.-2014.-№ 384 (9951).-P. 1389-1399.
11. El-Tholoth, M., El-Beskawy, M., Hamed M. Identification and genetic characterization of rabies virus from egyptian water buffaloes (*bubalus bubalis*) bitten by a fox. // *Virusdisease*. – 2015.- № 26(3).-P. 141–146.
12. Botvinkin A., Poleschuk E., Kuzmin I., Borisova T., Gazarian S., Yager P., Rupprecht C. Novel lyssavirus isolated from bat in russia // *Emerg Infect Dis*.- 2003. – № 9(12) – P. 1623–1625.
13. Schnell M., Mcgettigan J., Wirblich C., Papaneri A. The cell biology of rabies virus: using stealth to reach the brain. // *Nature Reviews Microbiology*. -2009. – № 8(1).- P. 51–61.
14. Wunner W., Larson J., Dietzschold B., Smith C. The molecular biology of rabies viruses // *Clinical Infectious Diseases*. -1988. – Vol.10(4). – P. 771–784.

15. Marston D., McElhinney L., Johnson N., Muller T., Conzelmann K., Tordo N., Fooks A. Comparative analysis of the full genome sequence of European bat lyssavirus type 1 and type 2 with other lyssaviruses and evidence for a conserved transcription termination and polyadenylation motif in the G-L 30 non-translated region // *Gen. Virol.* – 2007. – № 88. – P. 1302–1314.
16. Yin, J., Wang, X., Mao, R., Zhang, Z., Gao, X., Luo, Y., Sun, Y. and Yin, X., 2021. Research advances on the interactions between rabies virus structural proteins and host target cells: accrued knowledge from the application of reverse genetics systems // *Viruses.* -2021.- №13(11). – P. 2288-2297.
17. Davis B., Rall G., Schnell M. Everything you always wanted to know about rabies virus (but were afraid to ask) // *Annual review of virology.* -2015.-№2(1).- P. 451
18. Finke S.; Granzow H.; Hurst J.; Pollin R.; Mettenleiter T. Intergenotypic replacement of lyssavirus matrix proteins demonstrates the role of lyssavirus m proteins in intracellular virus accumulation // *Journal of Virology.*- 2010.- № 84(4). – P. 1816–1827.
19. Finke S., Conzelmann K. Dissociation of rabies virus matrix protein functions in regulation of viral rna synthesis and virus assembly // *Journal of Virology.*- 2003.- № 77. – P. 12074–12082.
20. Ben Khalifa Y., Luco S., Besson B., Archambaud M., Grimes J., Larrous F., Bourhy H. The matrix protein of rabies virus binds to RelA/p3 to modulate NF- κ B-dependent gene expression related to innate immunity // *Scientific Reports.* – 2016.- № 6(1). – P.1-13.
21. Fisher, C.R., Streicker, D.G. and Schnell, M.J. The spread and evolution of rabies virus: conquering new frontiers // *Nature Reviews Microbiology.*- 2018.- № 16(4).- P. 241-255.
22. Etesami R., Conzelmann K., Fadai-Ghotbi B., Natelson B., Tsiang H., Ceccaldi P. And pathogenic characteristics of a G-deficient rabies virus recombinant: An in vitro and in vivo study // *Journal of Virology.* – 2000. – № 81. – P. 2147–2153.
23. Dhulipala S. and Uversky V. Looking at the pathogenesis of the rabies lyssavirus strain pasteur vaccins through a prism of the disorder-based bioinformatics // *Biomolecules.* – 2022.- № 12(10).-P. 1436.
24. Lafon M, Wiktor TJ, Macfarlan RI. Antigenic sites on the CVS rabies virus glycoprotein: analysis with monoclonal antibodies // *Journal of General Virology.*- 1983.- № 64.- P. 843-851.
25. Smith S.P., Wu G., Fooks A.R., Ma J. and Banyard A.C. Trying to treat the untreatable experimental approaches to clear rabies virus infection from the CNS // *Journal of General Virology.* – 2019.- № 100(8).- P.1171-1186.
26. Kim P.K., Keum S.J., Osinubi M.O., Franka R., Shin J.Y., Park S.T., Kim M.S., Park M.J., Lee S.Y., Carson W., Greenberg L., Development and characterization of novel chimeric monoclonal antibodies for broad spectrum neutralization of rabies virus // *Plos one.* – 2017. № 12(10). – e0186380.
27. Marissen W.E., Kramer R.A., Rice A., Weldon W.C., Niezgodna M., Faber M., Slootstra J.W., Meloen, R.H., Clijsters-van der Horst M., Visser T., Jongeneelen, M. Novel rabies virus-neutralizing epitope recognized by human monoclonal antibody: fine mapping and escape mutant analysis // *Journal of Virology.* – 2005. – № 79(8). – P. 4672-4678.
28. Benmansour A., Leblois H., Coulon P., Tuffereau C., Gaudin Y., Flamand A., Lafay F. Antigenicity of rabies virus glycoprotein // *Journal of Virology.* – 1991. – № 65. – P. 4198–4203.
29. Katz I., Dias M., Lima I., Chaves L., Ribeiro O., Scheffer K., Iwai L. Large protein as a potential target for use in rabies diagnostics // *Acta Virol.* – 2017. – № 61.-P. 280–288.
30. Bauer A., Nolden T., Nemitz S., Perlson E., Finke S. Dynein light chain 1 binding motif in rabies virus polymerase 1 protein plays a role in microtubule reorganization and viral primary transcription // *Journal of Virology.* . – 2015.- № 89. – P. 9591–9600.
31. Tian D., Luo Z., Zhou M., Li M., Yu L., Wang C., Yuan J., Li F., Tian B., Sui, B.; et al. Critical Role of K1685 and K1829 in the large protein of rabies virus in viral pathogenicity and immune evasion. *J. Virol.* 2016, 90, 232–244.
32. Albertini A., Schoehn G, Weissenhorn W, Ruigrok R. Structural aspects of rabies virus replication // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2008.- № 65(2).- P. 282–294.
33. Dietzschold B., Wiktor T.J., Macfarlan R., Varrichio A. Antigenic structure of rabies virus glycoprotein: ordering and immunological characterization of the large cnp cleavage fragments // *J. Virol.* – 1982. – Vol. 44. – P. 595–602.
34. Hemachudha T., Vinken P., Bruyn G, Klawans H. Rabies // *Handbook of clinical neurology.* – 1989.- P. 383–404.
35. Morimoto K., Patel M., Corisdeo S., Et Al. Characterization of a unique variant of bat rabies virus responsible for newly emerging human cases in north america // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1996. – № 93.- P. 5653–5658.
36. Hemachudha T., Laothamatas J., Rupprecht C. Human Rabies: A disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic challenges // *The Lancet Neurology.* – 2002. – № 1(2). P. 101–109.
37. Wang J., Wang Z., Liu R., Shuai L., Wang X., Luo J., Wang C., Chen W., Wang X., Ge J., et al. Metabotropic glutamate receptor subtype 2 is a cellular receptor for rabies virus // *PLoS Pathogens.*-2018.-№ 14(7). – e1007189.
38. Sajjanar B., Dhusia K., Saxena S., Joshi V., Bisht D., Thakuria D., Manjunathareddy G., Ramteke P., Kumar S. Nicotinic acetylcholine receptor alpha 1(nAChR1) subunit peptides as potential antiviral agents against rabies virus // *Biological Macromolecules.* – 2017.- № 104. – P 180–188.
39. Embregts C., Begeman L., Voeseck C., Martina B., Koopmans M., Kuiken T., GeurtsvanKessel C. Street RABV induces the cholinergic anti-inflammatory pathway in human monocyte-derived macrophages by binding to nAChR7 // *Front Immunology.* – 2021. – № 12. – 622516.
40. Zandi F., Goshadrou F., Meyfour A., Vaziri B. Rabies infection: an overview of lyssavirus host protein interactions // *Biomed.* – 2021. – № 25. – P. 226-242.
41. Finke S., Conzelmann K. Replication strategies of rabies virus // *Virus.* – 2005.- № 111(2).- P. 120–131.
42. Ogino T. and Banerjee A. Unconventional mechanism of mrna capping by the rna-dependent rna polymerase of vesicular stomatitis virus // *Mol. Cell.* – 2007. – № 25. – P. 85-97.

43. Lentz T., Burrage T., Smith A., Crick J., Tignor. Is the acetylcholine receptor a rabies virus receptor? // *Science*. – 1982. – № 215. – P. 182–84
44. Schnell M., McGettigan J., Wirblich C., Papaneri A. The cell biology of rabies virus: using stealth to reach the brain // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2010. – № 8. – P. 51–61.
45. Burrage T., Tignor G., Smith A. Rabies virus binding at neuromuscular junctions // *Virus Research*. – 1985. – № 2. – P. 273–289.
46. Charlton K. M., Casey G. A. Experimental rabies in skunks: persistence of virus in denervated muscle at the inoculation site // *Can. J. Comp. Med.* – 1981. – № 45. – P. 357–362.
47. Charlton K. M., Nadin-Davis S., Casey G.A., Wandeler A.I. The long incubation period in rabies: delayed progression of infection in muscle at the site of exposure // *Acta Neuropathol.* – 1997. – № 94. – № 73–77.
48. Graf W., Gerrits N., Yatim-Dhiba N., Ugolini G. Mapping the oculomotor system: the power of transneuronal labelling with rabies virus // *Eur. J. Neurosci.* – 2002. – № 15. – P. 1557–62.
49. Morcuende S., Delgado-Garcia J., Ugolini G. Neuronal premotor networks involved in eyelid responses: retrograde transneuronal tracing with rabies virus from the orbicularis oculi muscle in the rat // *Neuroscience*. – 2002. – № 22. – P. 8808–18.
50. Rathelot J.A., Strick P.L. Muscle representation in the macaque motor cortex: an anatomical perspective // *PNAS*. – 2006. – № 103. – P. 8257–62.
51. Lewis P., Fu Y., Lentz T. Rabies virus entry at the neuromuscular junction in nerve-muscle cocultures // *Muscle & Nerve* – 2000. – № 23. – P. 720–30.
52. Tsiang H. Pathophysiology of rabies virus infection of the nervous system // *Advances in Viruses Research*. – 1993. – № 42. P. 375–412.
53. Greene, C.E. Rabies and other lyssavirus infections // *Lancet* – 2004. – № 363. – P. 959–969.
54. Gongal G., Wright A. Human rabies in the who southeast asia region: forward steps for elimination // *Advances in Preventive Medicine*. – 2011. – P. 1–5.
55. Sugiyama M., Ito N. Control of rabies: epidemiology of rabies in asia and development of new-generation vaccines for rabies. // *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. – 2007. – № 30(5-6). P. 273–286.
56. Knobel D., Cleaveland S., Coleman P. Et Al. Reevaluating the burden of rabies in africa and asia // *Bulletin of the World Health Organization*. – 2005. – Vol. 83, No 5. – P. 360–368.
57. Dodet B., Tejiokem M., Agumon R., Bourhy H. Human rabies deaths in Africa: breaking the cycle of indifference // *International Health*. – 2014. – № 7(1). – P. 4–6.
58. Matouch O., Vitasek J., Semerad Z., Malena M. Elimination of rabies in the Czech Republic // *First International Conference on rabies in Europe, Kiev, Ukraine*. – 2005. – Vol. 125. – P. 141-143.
59. Xiaoyue Ma., Ben P., Lillian A., Crystal M., Jordana D, Richard B, Christine F. Rabies surveillance in the united states during 2019 // *Journal of The American Veterinary Medical Association*. – 2021. – № 221(12). – P. 1690-1701.
60. Vigilato M., Cosivi O., Knöbl T., Clavijo A., Silva H. Rabies update for latin america and the Caribbean // *Emerging infectious diseases*. – 2013. – № 19(4). – P. 678-679.
61. Aikimbayev A, Briggs D, Coltan G, Et Al. Fighting rabies in Eastern Europe, The Middle East and Central Asia—Experts call for a regional initiative for rabies elimination // *Zoonoses Public Health*. – 2014. – № 61. – P.219–226.
62. Sultanov A.A., Abdrakhmanov S.K., Abdybekova A.M., Karatayev B.S., Torgerson P.R. Rabies in Kazakhstan // *Plos Neglected Tropical Disease*. – 2016. – № 10(8). – e0004889
63. Beauregard M. The use of fluorescent antibody staining in the diagnosis of rabies // *Can. J. Comp. Med. Vet. Sci.* – 1965. – Vol. 29, N 6. – P. 141–147.
64. Perrin P. A Rapid Rabies Enzyme Immuno-Diagnosis (RREID): A useful and simple technique for the routine diagnosis of rabies // *Journal of Biological Standardization*. – 1986. – Vol. 14, N 3. – P. 217– 222.
65. Webster W.A. Virus isolation in neuroblastoma cell culture. laboratory techniques in rabies // *Geneva, World Health Organization*. – 1996. – P. 96-103.
66. Шмаров М. М., Тиллиб С.В., Тутыхина И. Л., Рutowская М. В., Алексеева С. В., Иванова Т. И. Фармацевтическая композиция для пассивной иммунизации против бешенства, фармацевтический набор, способ применения фармацевтического набора // *Патент*. – 2018. – № RU 2661028 C2.
67. Wiktor T.J., Lerner R.A., Koprowski H. Inhibitory effect of passive antibody on active immunity induced against rabies by vaccination // *Bulliten World Health Organization*. – 1971. – № 45(6). – P. 747- 753.
68. Both L. Et Al. Passive immunity in the prevention of rabies // *Lancet Infectious Disease*. – 2012. – № 12(5). – P. 397-407.
69. Sasaki M.; Anindita P., Ito N., Sugiyama M., Carr M., Fukuhara H., Ose T., Maenaka K., Takada A., Hall W., et al. The Role of heparan sulfate proteoglycans as an attachment factor for rabies virus entry and infection // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2018. – № 217. – P. 1740–1749.
70. Mcgettigan, J., David F., Figueiredo M., Minke J., Mebatsion T., Schnell M. Safety and serological response to a matrix gene-deleted rabies virus-based vaccine vector in dogs // *Vaccine*. – 2014. – № 32. – P. 1716–1719.
71. Faber M., Pulmanausahakul R., Hodawadekar S., Spitsin S., McGettigan J., Schnell M., Dietzschold B. Overexpression of the rabies virus glycoprotein results in enhancement of apoptosis and antiviral immune response // *Virology*. – 2002. № 76. – P. 3374–3381.
72. Tao L., Ge J., Wang X., Wen Z., Zhai H., Hua T., Zhao B., Kong D., Yang C., Bu Z. Generation of a recombinant rabies Flury LEP virus carrying an additional G gene creates an improved seed virus for inactivated vaccine production // *Virology*. – 2011. № 8. P. 454.

73. Zhang Y, Zhou M., Li Y., Luo Zh., Chen H., Cui M., Fu Zh., Zhao L. Recombinant rabies virus with the glycoprotein fused with a DC-binding peptide is an efficacious rabies vaccine // *Oncotarget*. – 2018.- № 9. – P. 831-841.

74. Шаталова А. В., Якубова А. С., Палимпсестов В. В., Есмагамбетов И. Б., Наноантитела: Строение, Получение, Применение (Обзор) // *Разработка И Регистрация Лекарственных Средств*. – 2019. – № 8(1). – P. 14-22.

References

1. Ahmad T, Musa T., Jin H. (2008) Rabies in Asian Countries: where we are stand? *Biomed. Res. Ther.*, № 5, pp. 2719-2720.
2. Aikimbayev A, Briggs D, Coltan G, Et Al. (2014) Fighting rabies in Eastern Europe, the Middle East and Central Asia—Experts Call for A Regional Initiative for Rabies Elimination. *Zoonoses Public Health.*, № 61, pp. 219–226.
- Albertini A., Schoehn G, Weissenhorn W, Ruigrok R. (2008) Structural aspects of rabies virus replication. *Cell. Mol. Life Sci.*, № 65(2), pp. 282—294.
3. Bauer A., Nolden T., Nemitz S., Perlson E., Finke S. (2015) Dynein Light Chain 1 Binding motif in rabies virus polymerase 1 protein plays a role in microtubule reorganization and viral primary transcription. *Journal of Virology*. № 89, pp. 9591–9600.
4. Beauregard M. (1965) The use of fluorescent antibody staining in the diagnosis of rabies. *Can. J. Comp. Med. Vet. Sci.*, vol. 29, no 6, pp. 141–147.
5. Ben Khalifa Y., Luco S., Besson B., Archambaud M., Grimes J., Larrouy F., Bourhy H. (2016) The matrix protein of rabies virus binds to RelA/p43 to modulate NF- κ B-dependent gene expression related to innate immunity. *Scientific Reports*. № 6(1), pp. 1-13.
6. Benmansour A., Leblois H., Coulon P., Tuffreau C., Gaudin Y., Flamand A., Lafay F. (1991) Antigenicity of rabies virus glycoprotein. *Journal of Virology*. № 65, pp. 4198–4203.
7. Both L. Et Al. (2012) Passive immunity in the prevention of rabies. *Lancet Infectious Disease*, № 12(5), pp.397-407.
8. Botvinkin A., Poleschuk E., Kuzmin I., Borisova T., Gazarian S., Yager P., Rupprecht C. (2003) Novel lyssavirus isolated from bat in Russia. *Emerg Infect Dis.*, № 9(12), pp. 1623–1625.
9. Burrage T., Tignor G., Smith A. (1985) Rabies virus binding at neuromuscular junctions. *Virus Research*, № 2, pp. 273–289.
10. Charlton K. M, Casey G. A. (1981) Experimental rabies in skunks: persistence of virus in denervated muscle at the inoculation site. *Can. J. Comp. Med.*, № 45, pp. 357–362.
11. Charlton K. M, Nadin-Davis S., Casey G.A., Wandeler A.I. (1997) The long incubation period in rabies: delayed progression of infection in muscle at the site of exposure. *Acta Neuropathol.*, № 94, pp. 73–77.
12. Davis B., Rall G. and Schnell M. (2015) Everything you always wanted to know about rabies virus (but were afraid to ask). *Annual review of virology*, № 2(1), pp 451.
13. Dhulipala S. and Uversky V. (2022) Looking at the pathogenesis of the rabies lyssavirus strain pasteur vaccins through a prism of the disorder-based bioinformatics. *Biomolecules.*, № 12(10), pp. 1436.
14. Dietzschold B., Wiktor T.J., Macfarlan R., Varrichio A. (1982) Antigenic structure of rabies virus glycoprotein: ordering and immunological characterization of the large cNbr cleavage fragments. *J. Virol.*, Vol. 44, pp. 595–602.
15. Dodet B., Tejiokem M., Aguemon R., Bourhy H. (2014) Human rabies deaths in africa: breaking the cycle of indifference. *International Health*, № 7(1), pp. 4–6.
16. El-Tholoth, M., El-Beskawy, M., Hamed M (2015) Identification and genetic characterization of rabies virus from egyptian water buffaloes (*bubalus bubalis*) bitten by a fox. *Virusdisease*, № 26(3), pp. 141–146.
17. Embregts C., Begeman L., Voesenek C., Martina B., Koopmans M., Kuiken T., GeurtsvanKessel C. (2021) Street RABV induces the cholinergic anti-inflammatory pathway in human monocyte-derived macrophages by binding to nAChR7. *Front Immunology*, № 12, 622516.
18. Eteessami R., Conzelmann K., Fadai-Ghotbi B., Natelson B., Tsiang H., Ceccaldi P. (2000) And pathogenic characteristics of a G-deficient rabies virus recombinant: An in vitro and in vivo study. *Journal of Virology*, № 8, pp. 2147–2153.
19. Faber M., Pulmanasahakul R., Hodawadekar S., Spitsin S., McGettigan J., Schnell M., Dietzschold B. (2002) Overexpression of the rabies virus glycoprotein results in enhancement of apoptosis and antiviral immune response. *Virology*, № 76, pp. 3374–3381.
20. Finke S., Conzelmann K. (2003) Dissociation of rabies virus matrix protein functions in regulation of viral rna synthesis and virus assembly. *Journal of Virology*, № 77, pp. 12074–12082.
21. Finke S., Conzelmann K. (2005) Replication strategies of rabies virus. *virus*, № 111(2), pp. 120—131. Finke S., Granzow H., Hurst J., Pollin R., Mettenleiter T. (2010) Intergenotypic replacement of lyssavirus matrix proteins demonstrate the role of lyssavirus m proteins in intracellular virus accumulation. *Journal of Virology*, № 84(4), pp. 1816–1827.
22. Fisher, C.R., Streicker, D.G. and Schnell, M.J. (2018) The spread and evolution of rabies virus: conquering new frontiers *Nature Reviews Microbiology*, № 16(4), pp. 241-255.
23. Fooks A., Banyard A., Horton D. Et Al. (2014) Current status of rabies and prospects for elimination *The Lancet*, № 384, pp. 1389-1399.
24. Fooks A.R, Banyard A.C., Ertl H.J. (2019) New human rabies vaccines in the pipeline. *Vaccine*, № 37, pp. 140–145.
25. Fooks, A. R., Cliquet, F., Finke, S., Freuling, C., Hemachudha, T., Mani, R. S., Banyard, A. C. (2017) Rabies. *Nature Reviews Disease Primers*, № 3, pp. 1-19.
26. Gongal G., Wright A. (2011) Human rabies in the who southeast asia region: forward steps for elimination. *Advances in Preventive Medicine*, pp. 1–5.
27. Graf W., Gerrits N., Yatim-Dhiba N., Ugolini G. (2002) Mapping the oculomotor system: the power of transneuronal labelling with rabies virus. *Eur. J. Neurosci*, № 15, pp. 1557–62.
28. Greene, C.E. Rabies and other lyssavirus infections (2012) rabies and other lyssavirus infections. *Principles and Practice of Clinical Virology*, № 4, pp. 631–660.

31. Hampson K., Coudeville L., Lembo T., Sambo M., Kieffer A., Atflan M. et al. (2015) Estimating the global burden of endemic canine rabies. *Plos Negl. Trop. Dis.*, № 9(4), pp. 356-369
32. Hemachudha T., Laothamatas J., Rupprecht C. (2002) Human rabies: a disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic challenges. *The Lancet Neurology*, № 1(2), pp. 101–109.
33. Hemachudha T., Vinken P., Bruyn G, Klawans H. (1989) Rabies. *Handbook of Clinical Neurology*, pp. 383–404.
34. Katz I., Dias M., Lima I., Chaves L., Ribeiro O., Scheffer K., Iwai L. (2017) Large protein as a potential target for use in rabies diagnostics. *Acta Virol.*, № 61, pp. 280–288.
35. Kim P.K., Keum S.J., Osinubi M.O., Franka R., Shin J.Y., Park S.T., Kim M.S., Park M.J., Lee S.Y., Carson W., Greenberg L. (2017) Development and characterization of novel chimeric monoclonal antibodies for broad spectrum neutralization of rabies virus. *Plos one*, № 12(10), e0186380.
36. Knobel D., Cleaveland S., Coleman P. Et Al. (2005) Reevaluating the burden of rabies in Africa and Asia. *Bulletin of The World Health Organization*, Vol. 83, No 5, pp. 360–368.
37. Lafon M, Wiktor TJ, Macfarlan RI. (1983) Antigenic sites on the CVS rabies virus glycoprotein: analysis with monoclonal antibodies. *Journal of General Virology*, № 64, pp. 843-851.
38. Lembo T. The Blueprint for rabies prevention and control: a novel operational toolkit for rabies elimination. *Plos Negl Trop Dis.*, №:6 (2), pp. 325-338
39. Lentz T., Burrage T., Smith A., Crick J., Tignor (1982) Is the acetylcholine receptor a rabies virus receptor? *Science*, № 215, pp. 182–84.
40. Lewis P., Fu Y., Lentz T. (2000) Rabies virus entry at the neuromuscular junction in nerve-muscle cocultures. *Muscle & Nerve*, № 23, pp. 720–30.
41. Lojkić I., Šimić I., Bedeković T., Krešić, N. (2021) Current status of rabies and its eradication in Eastern and Southeastern Europe. *Pathogens*, № 10(6), pp. 742-750.
42. Marissen W.E., Kramer R.A., Rice A., Weldon W.C., Niezgodna M., Faber M., Slotstra J.W., Meloen, R.H., Clijsters-van der Horst M., Visser T., Jongeneelen, M. (2005) Novel rabies virus-neutralizing epitope recognized by human monoclonal antibody: fine mapping and escape mutant analysis. *Journal of Virology*, № 79(8), pp. 4672-4678.
43. Marston D., McElhinney L., Johnson N., Muller T., Conzelmann K., Tordo N., Fooks A. (2007) Comparative analysis of the full genome sequence of European bat lyssajmb virus type 1 and type 2 with other lyssaviruses and evidence for a conserved transcription termination and polyadenylation motif in the G-L 30 non-translated region. *Gen. Virol.*, № 88, pp. 1302–1314.
44. Matouch O., Vitasek J., Semerad Z., Malena M. (2005) Elimination of rabies in the Czech Republic. *First International Conference on Rabies in Europe, Kiev, Ukraine*, Vol. 125, pp. 141-143.
45. Mcgettigan, J., David F., Figueiredo M., Minke J., Mebatsion T., Schnell M. (2014) Safety and serological response to a matrix gene-deleted rabies virus-based vaccine vector in dogs. *Vaccine.*, № 32, pp. 1716–1719.
46. Morcuende S., Delgado-Garcia J., Ugolini G. (2002) Neuronal premotor networks involved in eyelid responses: retrograde transneuronal tracing with rabies virus from the orbicularis oculi muscle in the rat. *Neuroscience*, № 22, pp. 8808–18.
47. Morimoto K., Patel M., Corisdeo S., Et Al. (1996) Characterization of a unique variant of bat rabies virus responsible for newly emerging human cases in north america. *Proc Natl Acad Sci USA*, № 93, pp. 5653–5658.
48. Ogino T. and Banerjee A. (2007) Unconventional Mechanism of mRNA capping by the RNA-dependent RNA polymerase of vesicular stomatitis virus. *Mol. Cell.*, № 25, pp. 85-97.
49. Perrin P. A (1986) Rapid rabies enzyme immuno-diagnosis (RREID): A useful and simple technique for the routine diagnosis of rabies. *Journal of Biological Standardization*, Vol. 14, No 3, pp. 217– 222.
50. Rathelot J.A., Strick P.L. (2006) Muscle representation in the macaque motor cortex: an anatomical perspective. *PNAS*, № 103, pp. 8257–62.
51. Sajjanar B., Dhusia K., Saxena S., Joshi V., Bisht D., Thakuria D., Manjunathareddy G., Ramteke P., Kumar S. (2017) Nicotinic acetylcholine receptor alpha 1(nAChR1) subunit peptides as potential antiviral agents against rabies virus. *Biological Macromolecules*, № 104, pp. 180–188.
52. Sasaki M.; Anindita P., Ito N., Sugiyama M., Carr M., Fukuhara H., Ose T., Maenaka K., Takada A., Hall W., et al. (2018) The role of heparan sulfate proteoglycans as an attachment factor for rabies virus entry and infection. *The Journal of Infectious Diseases*, № 217, pp.740–1749.
53. Schnell M., Mcgettigan J., Wirblich C., Papaneri A. (2009) The cell biology of rabies virus: using stealth to reach the brain. *Nature Reviews Microbiology*, № 8(1), pp. 51–61.
54. Schnell M., Mcgettigan J., Wirblich C., Papaneri A. (2010) The cell biology of rabies virus: using stealth to reach the brain. *Nat. Rev. Microbiol.*, № 8, pp. 51–61.
55. Servat A, Cliquet F. (2015) Mouse potency testing of rabies vaccines. *Cambridge (MA) Academic Press*, № 2, pp. 269–279.
56. Shatalova A. V., Iakýbova A. S., Palimpsestov V. V., Esmagambetov I. B. (2019) Nanoantitela: stroenie, polýchenie, primenenie (obzor). *Razrabotka I Registratsua Lekarstvennyh Sredstv.*, № 8(1), pp. 14-22.
57. Shmarov M. M., Tillib C. V., Týtyhina I. L., Rýtovskaja M. V., Alekseeva S. V., Ivanova T. I (2018) Farmatsevticheskaja kompozitsua dlja passivnoi immýnizatsii protiv beshestva, farmatsevticheskii nabor, sposob primeneniia farmatsevticheskogo nabora. *Patent.*, № RU 2661028 C2.
58. Smith S.P., Wu G., Fooks A.R., Ma J. and Banyard A.C. (2019) Trying to treat the untreatable experimental approaches to clear rabies virus infection from the CNS. *Journal of General Virology*, № 100(8), pp. 1171-1186.
59. Sugiyama M., Ito N. (2007) Control of rabies: epidemiology of rabies in asia and development of new-generation vaccines for rabies. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, № 30(5-6), pp. 273–286.

60. Sultanov A.A., Abdrakhmanov S.K., Abdybekova A.M., Karatayev B.S., Torgerson P.R. (2016) Rabies in Kazakhstan. *Plos Neglected Tropical Disease*, № 10(8), e0004889.
61. Tao L., Ge J., Wang X., Wen Z., Zhai H., Hua T., Zhao B., Kong D., Yang C., Bu Z. (2011) Generation of a recombinant rabies Flury LEP virus carrying an additional G gene creates an improved seed virus for inactivated vaccine production. *Virology*, № 8, pp. 454.
62. Tian D., Luo Z., Zhou M., Li M., Yu L., Wang C., Yuan J., Li F., Tian B., Sui, B.; et al. (2016) Critical Role of K1685 and K1829 in the large protein of rabies virus in viral pathogenicity and immune evasion. *J. Virol.*, Vol. 90, pp. 232–244.
63. Tsiang H. (1993) Pathophysiology of rabies virus infection of the nervous system. *Advances in Viruses Research*, № 42, pp. 375–412.
64. Vigilato M., Cosivi O., Knöbl T., Clavijo A., Silva H. (2013) Rabies update for latin america and the caribbean. *Emerging Infectious Diseases*, № 19(4), pp. 678-679.
65. Wang J., Wang Z., Liu R., Shuai L., Wang X., Luo J., Wang C., Chen W., Wang X., Ge J., et al. (2018) Metabotropic glutamate receptor subtype 2 is a cellular receptor for rabies virus. *PLoS Pathogens*, № 14(7), e1007189.
66. Webster W.A. (1996) Virus isolation in neuroblastoma cell culture. laboratory techniques in rabies. *Geneva, World Health Organization*, pp. 96-103.
67. Wiktor T.J., Lerner R.A., Koprowski H. (1971) Inhibitory effect of passive antibody on active immunity induced against rabies by vaccination. *Bulliten World Health Organization*, № 45(6), pp. 747- 753.
68. World Health Organization experts (2011) Expert consultation on Rabies. *WHO Technical Report Series*, № 931, pp. 221-324
69. Wunner W., Larson J., Dietzschold B., Smith C. (1988) The molecular biology of rabies viruses. *Clinical Infectious Diseases*, Vol.10(4), pp. 771–784.
70. Xiaoyue Ma., Ben P., Lillian A., Crystal M., Jordana D, Richard B, Christine F (2021) Rabies surveillance in the united states during 2019. *Journal of The American Veterinary Medical Association*, № 221(12), pp. 1690-1701.
71. Yin, J., Wang, X., Mao, R., Zhang, Z., Gao, X., Luo, Y., Sun, Y. and Yin, X. (2021) Research advances on the interactions between rabies virus structural proteins and host target cells: accrued knowledge from the application of reverse genetics systems. *Viruses*, №13(11), pp. 2288-2297.
72. Yousaf M., Qasim M., Zia S., Rehman Khan M., Ashfaq U., Khan, S. (2012) Rabies molecular virology, diagnosis, prevention and treatment. *Virology Journal*, №9(1), pp. 50-55.
73. Zandi F., Goshadrou F., Meyfour A., Vaziri B. (2021) Rabies infection: an overview of lyssavirus host protein interactions. *Biomed.*, № 25, pp. 226-242.
74. Zhang Y, Zhou M., Li Y., Luo Zh., Chen H., Cui M., Fu Zh., Zhao L. (2018) Recombinant rabies virus with the glycoprotein fused with a DC-binding peptide is an efficacious rabies vaccine. *Oncotarget*, № 9, pp. 831-841.