

УДК 578.824.11, 578.4, 578.5, 167.7, 51-76

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ БЕШЕНСТВА

Лобанова В.А.-асп. отдела иммунологии

Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности

Ключевые слова: бешенство, профилактика, математическое моделирование, филогенетический анализ, байесовское моделирование, оценка рисков, оценка экономической эффективности. **Key words:** rabies, prevention, mathematical modeling, phylogenetic analysis, Bayesian modeling, risk assessment, economic efficiency assessment.

РЕФЕРАТ



Бешенство – особо опасная болезнь млекопитающих и человека, характеризующаяся поражением центральной нервной системы, вызываемая вирусами рода *Lyssavirus* сем. *Rhabdoviridae*. Ежегодно от бешенства умирают почти 59 000 человек во всем мире. Важное значение в контроле рабической инфекции имеет мониторинг и прогноз эпизоотической ситуации, а также проведение своевременных и эффективных профилактических мероприятий. Удобным инструментом для решения задач прогнозирования и оценки рисков является математическое моделирование, позволяющее прогнозировать течение и исход болезни на различных уровнях: от молекулярного до биогеоценотического.

В данном обзоре представлены примеры использования математических моделей для решения различных задач по профилактике бешенства, включая моделирование эпизоотического процесса в отдельных регионах с учетом влияния различных профилактических мероприятий на распространение рабической инфекции; оценку экономической эффективности программ вакцинации и формирование оптимального комплекса мер по профилактике бешенства.

Относительно новым направлением является применение байесовского подхода в филогенетическом анализе для более глубокого понимания эволюции генома и признаков вируса, а также популяционной динамики возбудителя.

Математические модели становятся вспомогательным инструментом и в разработке антирабических вакцин при выявлении потенциальных мишеней для новых вакцин и определении влияния различных условий хранения на сроки сохранения необходимой антигенности вакцин.

Таким образом, использование математических подходов в эпизоотологии и биотехнологии позволяет существенно увеличить эффективность мер по профилактике рабической инфекции.

ВВЕДЕНИЕ

Бешенство – природно-очаговая инфекция, для которой характерно поражение центральной нервной системы и 100% летальность. Возбудитель бешенства принадлежит к семейству *Rhabdoviridae*, роду *Lyssavirus* и является РНК-содержащим вирусом пулевидной формы

со спиральным типом симметрии. Репродукция вируса бешенства в клетках разных видов животных и на разных территориях привела к тому, что у отдельных штаммов отмечаются отличия по вирулентности, характеру вызываемого инфекционного процесса и патолого-анатомическим изменениям [1, 2, 3].

Ситуация по бешенству сохраняется довольно напряженной во всех странах мира, включая Россию [4, 5]. Одной из причин того, что в большинстве регионов бешенство по-прежнему остается эндемичным заболеванием, является большой спектр хозяев, в качестве которых выступают как домашние, так и дикие животные [1, 2, 5]. В настоящее время бешенство продолжает представлять серьезную угрозу во многих частях света, особенно в развивающихся странах Азии и Африки [1]. Заболевание внесено в Кодекс здоровья наземных животных Всемирной организации по охране здоровья животных (МЭБ), и разработка эффективных мер профилактики и контроля рабической инфекции является важной задачей.

Актуальным направлением в профилактике инфекционных и внутренних незаразных болезней становится математическое моделирование, позволяющее прогнозировать течение и исход болезни на различных уровнях: от молекулярного до биогеоценотического. В данном обзоре представлены основные направления математического моделирования, используемые для профилактики бешенства, а также перспективные методы, применение которых ещё не столь широко.

Модели эпизоотического процесса.

Пространственно-временное прогнозирование динамики инфекций уже невозможно представить без использования математических методов [6-8], при этом применяются разные подходы к математическому описанию эпизоотического процесса [9-11]. Популярным решением проблемы прогнозирования новых вспышек бешенства является разработка системы дифференциальных уравнений, учитывающих восприимчивых и уже заражённых животных, а также их контакты. Классический вариант модели «восприимчивость-контакт-заражение» (susceptible-exposed-infectious (SEI) model) был предложен и опубликован в журнале Nature R.M. Anderson с соавт. ещё в 1981 г. [12]. Модель помогает объяснить эпидемиологические закономерности, наблюдаемые в Европе, включая 3-5-летний цикл колебания по-

пуляций лисиц, инфицированных бешенством, пороговую плотность и средние уровни распространенности инфекции среди собак. Модель подвергалась различным модификациям и на данный момент широко применяется для прогнозирования бешенства собак в различных регионах Азии и Африки [13-16]. Системы, подобные модели R.M. Anderson с соавт., также позволяют прогнозировать изменение эпизоотической ситуации в зависимости от различных мер профилактики (вакцинация, изолирование подозрительных на бешенство животных, таможенный ветеринарный контроль), а также территориальной синхронности проведения мероприятий и охвата популяции собак.

Подобные работы в конце XX – начале XXI вв. проводились и в России. Ж.С. Тюлько и И.В. Кузьмин в 2002 г. предложили модель, использующую понятие сети клеточных автоматов, для описания эпизоотического процесса при бешенстве в популяциях лисицы [17]. Преимуществом такой модели является возможность имитировать неоднородность пространства и показатели подвижности животных, в частности, связанные с сезонными особенностями экологии лисицы. При расчетах авторы использовали параметры популяций, характерные для биотопов с низкой экологической емкостью (степная зона Западной Сибири). Согласно модельным предсказаниям, для поддержания эпизоотического процесса в таких условиях показатели подвижности лисицы должны быть значительно выше, чем в биотопах с высокой экологической емкостью. Данная модель может быть использована в качестве одного из компонентов прогнозирования и надзора в природных очагах бешенства.

Проблема эффективного проведения программ антирабической вакцинации диких животных в Европе остается актуальной и сейчас. L. Baker и соавт. адаптировали иерархическую байесовскую модель пространства состояний к данным о случаях лисьего бешенства и кампаниях оральной вакцинации против бешенства в Восточной Германии за 30-летний период

[18]. Возможность учитывать в модели одновременно региональную пространственную связь и гетерогенную локальную передачу возбудителя позволило исследователям описать и изучить региональную динамику инфекции. Авторы обнаружили, что коллективный иммунитет, достигаемый с помощью проводимых раз в два года кампаний вакцинации, недолговечен из-за миграции популяций лисиц. Результаты исследований подчеркивают необходимость проведения регулярных программ вакцинации в Европе, а представленный авторами подход к моделированию может быть использован для организации эффективных кампаний оральной вакцинации против бешенства.

L.E. Escobar и соавт. разработали модель экологической ниши (ENM - ecological niche model) и использовали её для прогнозирования риска возникновения вспышек бешенства в различных регионах Чили [19]. Авторы проанализировали сообщения о бешенстве летучих мышей в Чили с 2002 по 2012 год, чтобы установить связь между распространением инфекции среди летучих мышей и передачей возбудителя человеку и факторами внешней среды. L.E. Escobar и соавт. отмечают, что надёжность модельных предсказаний во многом зависит от учёта информации о тех или иных факторах. В частности, добавление данных о ночном освещении существенно повысило способность прогнозировать случаи бешенства среди людей. Влияние на распространение рабической инфекции факторов внешней среды, в том числе ландшафта, подтверждается работой N. Hunt и соавт. [20].

Особенности эпизоотического процесса в разных регионах обуславливают необходимость включения в модель дополнительных параметров и целых подсистем: например, для описания распространения инфекции через диких животных-вирусоносителей или учёта влияния вакцинации определённых групп животных на распространение инфекции [21]. Работа J. Huang и соавт. учитывает передачу возбудителя не только от собак к

человеку, но и от китайского барсука собакам, домашнему скоту и человеку [22]. Авторы установили, что передача бешенства между собаками и барсуками, количество собак и частота их вакцинации играют важную роль в распространении инфекции. Авторы считают, что стратегии контроля и профилактики бешенства должны включать в себя информирование общественности, повышение охвата собак вакцинацией, сокращение контактов собак и барсуков, а также недопущение укусов или контактов барсуков с людьми.

J.E. Duke и соавторы использовали регрессионную модель для прогнозирования численности енотов-носителей рабической инфекции и выявления факторов, влияющих на данный процесс в штате Джорджия (США) [23]. При этом было учтено, что сообщения о енотах, подозрительных на бешенство, поступают с разной частотой из урбанизированных районов с более высокой плотностью населения и из малонаселённых регионов. Авторы предлагают использовать территории возвышенностей с насаждениями вечнозелёных лесов в программах оральной антирабической вакцинации для более эффективного применения приманок. Также авторы отмечают возможность использования вечнозелёных лесов в качестве барьера, препятствующего расселению енотов и, как следствие, распространению бешенства.

В 2011 г. J. Zhang с соавт. предложили детерминированную модель для изучения динамики передачи бешенства в Китае [24]. Модель учитывает кластеры восприимчивых, подверженных воздействию, инфицированных и выздоровевших субпопуляций собак и людей и описывает распространение болезни среди собак, а также передачу возбудителя от инфицированных животных людям. Исследования по распространению рабической инфекции в Китае и влиянию на него перемещения собак (в том числе и в процессе торговли) продолжили J. Chen с соавт. [25]. Они предложили модель для описания динамики передачи бешенства между собаками и людьми, в которой каждая

провинция материкового Китая рассматривается как отдельный участок. Результаты показывают, что для сокращения и предотвращения географического распространения рабической инфекции в Китае необходимо регулировать управление рынками и торговлей собаками, а также усилить контроль за транспортировкой животных.

Y. Huang и M. Li предложили математическую модель для изучения экологических аспектов передачи бешенства, а также эффективности различных мер борьбы с инфекцией [26]. На основании модельных предсказаний авторы утверждают, что примерно через 10 лет число случаев бешенства будет контролироваться в относительно стабильном диапазоне, и составит около 500 случаев в год. Исследователи обращают внимание, что проводимые в настоящее время в Китае меры борьбы с рабической инфекцией недостаточны, и что эффективные меры должны включать в себя контроль рождаемости домашних и диких собак, а также увеличение охвата домашних собак вакцинацией.

J. Yu и соавт. изучили воздействие антропогенных и экологических факторов на случаи человеческого бешенства в Китае, для чего собрали и проанализировали данные о человеческом бешенстве в провинции Юньнань, Китай, за 2005-2016 гг. [27]. Используя методы статистического картирования, они скоррелировали частоту случаев бешенства среди людей с различными биогенными и антропогенными факторами. Авторы установили, что факторы окружающей среды более тесно связаны с возникновением бешенства у людей, чем антропогенные факторы. Районы с высотой ниже 2000 метров, ВВП на душу населения от 750 до 4500 долларов в год и нормализованным разностным вегетационным индексом (NDVI – normalized difference vegetation index) ниже 0,07 были связаны с повышенным риском заражения людей бешенством.

Пограничный контроль является основным методом профилактики рабической инфекции на островных территориях.

Н.У. Weng с соавт. разработали количественную модель рисков, включающую стохастические процессы, для оценки влияния мер пограничного контроля на распространение бешенства через ввоз кошек и собак на примере Тайваня [28]. Были учтены как законный ввоз, так и контрабанда. Авторы оценили влияние сокращения карантинного периода на риск заражения. Результаты показали, что незаконный ввоз животных может подвергнуть Тайвань большому риску возникновения бешенства. Сокращение карантинного периода может влиять на риск по-разному, в зависимости от других применяемых мер, таких как увеличение охвата животных вакцинацией и принудительная таможенная проверка. Хотя изменения в оценке риска при предполагаемых альтернативах не были существенными (за исключением полной отмены карантина) авторы считают значительными изменения в динамике распространения рабической инфекции в зонах, на данный момент свободных от бешенства.

Следует отметить, что для предварительной оценки рисков может быть достаточно и скудных данных о распространении и регистрации инфекции при условии наличия дополнительной информации (например, о животных – источниках инфекции). С.Н. Morgan и соавт. оценили риск заражения человека бешенством для отдельных островных государств Карибского бассейна [29]. Большинство островов объявляют себя «свободными от бешенства», при этом никогда не публиковали данные в поддержку заявлений об отсутствии на их территории вспышек рабической инфекции. Авторы рассчитали значения риска для каждого островного государства (более высокие значения указывают на более высокий риск). Значения риска варьировались от 8,73 (Тринидад и Тобаго) до 1,57 (Багамы, острова Теркс и Кайкос). Самые высокие оценки получили страны, в которых зарегистрированы лабораторно-подтвержденные случаи бешенства летучих мышей (Тринидад и

Тобаго, Гренада, Куба, Доминиканская Республика), а также Гаити. В пятерку стран с самым высоким уровнем риска, из которых в настоящее время не поступают сообщения о бешенстве летучих мышей, входят Сент-Винсент и Гренадины, Ямайка, Пуэрто-Рико, Каймановы острова и Доминика. Авторы исследовали потенциал межостровных перемещений летучих мышей, определили районы с высоким риском заражения бешенством и продемонстрировали необходимость дальнейшего усиления контроля за популяциями летучих мышей на Карибских островах.

К математическим методам прогнозирования различных сценариев инфицирования популяции обращаются не только эпизоотологи и эпидемиологи, но и экологи. J.N. Sanchez и B.R. Hudgens проанализировали различные стратегии вакцинации и мониторинга островных лисиц (*Urocyon littoralis*, эндемик островов Чаннел), численность которых значительно сокращается из-за занесенных болезней [30]. Исследователи смоделировали различные стратегии для обнаружения и предотвращения эпидемий бешенства и собачьей чумы, используя пространственную модель, параметризованную на основе полевых исследований. Увеличение частоты дозорного мониторинга и, в меньшей степени, количества наблюдаемых (с помощью специальных радиомаячков) животных с 50 до 150 сократило время до обнаружения эпидемии и снизило процент популяции лисиц, инфицированных на момент обнаружения патогена. Плотность лисиц в месте проникновения патогена мало влияла на время до обнаружения, но сильно влияла на то, сколько лисиц было инфицировано ко дню обнаружения. На эффективность различных стратегий вакцинации сильно влияла плотность локализации животных в месте проникновения патогена. Проведение программ вакцинации рядом с местом проникновения патогенов обычно было более эффективным, чем случайное распределение вакцинированных животных, особенно когда патоген попадал в область с высокой плотностью лисиц, но не когда патоген попадал в область с низкой плотностью животных. Эти результаты под-

черкивают важность учета плотности восприимчивых животных в вероятных местах проникновения патогенов при разработке планов профилактических мероприятий.

Актуальным направлением становится применение цифрового фотографирования в видимой области спектра с бортов легких беспилотных летательных аппаратов для мониторинга за дикими животными, при этом неизбежна проблема автоматического обнаружения животного в кадре с учётом его маскировочного окраса. Е.В. Высоцкая с соавт. использовали дискретную динамическую модель для моделирования защитной окраски лисиц с целью выявления животных на местности [31]. Структурно-параметрическая идентификация модели осуществлялась на основе цифровых снимков животных и растительных сообществ в местах их проживания. Авторы определили системные колориметрические параметры, использование которых позволило повысить контрастность силуэтов животных на фоне фитоценоза. Это обеспечило необходимую демаскировку животных на местности и возможность их автоматической фоторегистрации, что, в свою очередь, упростило процедуру мониторинга за популяцией лисиц в качестве потенциальных носителей рабической инфекции.

Использование математического моделирования для прогнозирования эпизоотической ситуации по бешенству пока не нашло широкого применения в России. Для прогнозирования вероятности возникновения и распространения бешенства животных в отдельных регионах России применяют модели на основе пуассоновского процесса с применением метода Монте-Карло [32]. Однако работы большинства исследователей направлены на сбор баз данных, статистическую обработку данных и выявление базовых закономерностей инфекционного процесса на качественном, но не количественном, уровне [33, 34, 35]. Безусловно, такие системы являются полезными инструментами для оценки эпизоотической ситуации, однако они не позволяют количественно оценить влияние различных факторов на

динамику инфекционного процесса и имеют исключительно описательный характер, обладая слабой предсказательной способностью.

Оценка экономической эффективности программ вакцинации

Основная опасность от бешенства заключается не только в экономическом ущербе, наносимом хозяйствам и владельцам животных, но и в возможности передачи возбудителя от животного человеку. Подобный исход является наименее желательным как с этической, так и с экономической точки зрения, поэтому актуальной задачей остается соблюдение баланса между экономичностью и эпизоотической эффективностью программ вакцинации.

Системное математическое моделирование подразумевает глубинное понимание изучаемых явлений и позволяет учитывать различные механизмы эпизоотического и эпидемиологического процессов. J.K.K. Asamoah с соавт. использовали системную математическую модель контроля динамики передачи рабической инфекции от собак людям для выявления оптимальной стратегии снижения смертности от бешенства среди людей [36]. Авторы установили, что оптимальный способ снижения смертности заключается в использовании предконтактной профилактики как у собак, так и у людей, а также проведении мероприятий по информированию общественности. Авторы отмечают, что широкое применение пред- и постконтактной профилактики у людей не столь эффективно без вакцинации собак, особенно в неблагополучных по бешенству регионах. Любая комбинированная стратегия, включающая вакцинацию популяции собак, дает лучший результат и, следовательно, может быть полезной для борьбы с рабической инфекцией в Азии, Африке и Латинской Америке. Экономическая эффективность вакцинации собак для предотвращения бешенства людей также подтверждается работой M.C. Fitzpatrick и соавт. [37].

Для оценки рентабельности кампаний вакцинации против бешенства собак с

разным охватом и частотой, A.M. Bilinski с соавт. параметризовали модель передачи вируса в двух районах северо-западной Танзании: Нгоронгоро (пастбищный) и Серенгети (аграрно-пастбищный) [38]. Авторы обнаружили, что оптимальными стратегиями являются вакцинация собак каждые 2 года при 80% охвате в Нгоронгоро и ежегодная вакцинация собак при 70% охвате в Серенгети. Эффективность данных стратегий зависела от частоты повторного заноса бешенства в районы извне. В частности, было установлено, что географически скоординированные кампании вакцинации каждые 2 года позволяют эффективно контролировать распространение инфекции в обоих районах. Таким образом, скоординированность проведения кампаний может обеспечить финансовую экономию в дополнение к пользе для общественного здравоохранения. Авторы отмечают, что частота и охват кампаний вакцинации собак должны оцениваться в обоих районах одновременно и с учетом местной экологии популяций, а также риска реинтродукции болезни из близлежащих регионов.

В условиях нехватки антирабической вакцины в развивающихся странах актуальной задачей становится оптимизация схем пре- и постконтактной профилактики бешенства у людей. Для оценки экономической и эпидемиологической эффективности различных стратегий вакцинации учёные также обращаются к моделированию. K. Hampson и соавт. рекомендуют 1-недельную схему внутрикожной вакцинации с инъекцией в 2 точки, поскольку она менее затратна и обеспечивает лечение гораздо большего числа пациентов в условиях нехватки вакцины [39]. Авторы рекомендуют вводить антирабический иммуноглобулин только вокруг места укуса. Также исследователи отмечают, что предконтактная профилактика у людей является малоэффективной с экономической точки зрения, и рекомендуют использовать её только в тех случаях, когда риск заражения чрезвычайно высок.

B. Quiambao и соавт. разработали статическую модель дерева решений для

оценки экономической эффективности программы предконтактной профилактики бешенства в сочетании с постконтактной по сравнению с одной только постконтактной [40]. В модели использовались специфические для Филиппин данные для людей, обращавшихся за медицинской помощью в Научно-исследовательский институт тропической медицины в 2015-2016 гг., а также доступные литературные данные. Результаты исследований подтверждают рентабельность универсальной программы предконтактной детской профилактики рабической инфекции на Филиппинах.

В России оценка экономического ущерба от болезни, а также экономической эффективности профилактических мероприятий пока что носит вычислительно-статистический характер и не подразумевает создания полноценных моделей и оценки эффективности проведения различных кампаний вакцинации, что существенно ограничивает предсказательную способность такого подхода [41].

Филогенетический анализ: байесовский подход

Филодинамика становится все более популярным статистическим методом для получения эволюционной и эпидемиологической информации из геномов патогенов. Используя такую информацию, эпидемиологи стремятся пролить свет на пространственно-временные закономерности распространения патогенов и изменения их свойств. Следует отметить, что в России применение классических методов филогенетического анализа является достаточно популярным направлением [42, 43]. Хотя в этой области и наблюдается обширное развитие статистических инструментов, изначально такие методы ориентированы на информацию о геноме как на единственный первичный источник данных. Однако использование различных источников информации позволяет сформировать более точное представление об инфекционных заболеваниях и расширить возможности для проверки статистиче-

ских гипотез. Новый подход подразумевает ассоциацию геномных данных с эволюцией конкретного признака, например, информацией о хозяине, фенотипе и географической выборке, а также включение ковариат эволюционных и эпидемических процессов в процедуры реконструкции. G. Baele с соавт. продемонстрировали на примере определения детерминант межвидовой передачи бешенства, что байесовский подход к эволюционному моделированию может дать более глубокое понимание эволюции генома, эволюции признаков и популяционной динамики возбудителя [44].

H. Bourhy и соавт. использовали сочетание математического моделирования и филогенетического анализа для определения пространственно-временной динамики рабической инфекции у домашних собак города Банги, столицы Центрально-африканской Республики [45]. Авторы продемонстрировали, что, хотя вирус собачьего бешенства и является эндемическим в Банги, его эпидемиология в действительности определяется регулярным исчезновением местных цепей передачи возбудителя в сочетании с появлением новых цепей, вызывающих последовательные волны распространения инфекции. Примечательно, что в локальных географических масштабах инфекция поддерживается антропогенным распространением возбудителя среди ограничено связанных между собой пригородных и сельских районов, а не в городской популяции собак. Комбинированный эпидемиологический и геномный подход позволил исследователям сформировать рекомендации по усилению мер контроля рабической инфекции в пригородных районах Банги.

Эффективный размер популяции характеризует генетическую изменчивость в популяции и является параметром первостепенной важности в популяционной генетике и эволюционной биологии. Используя байесовские непараметрические подходы, M.S. Gill и соавт. разработали гибкую структуру для изучения связи между эффективным размером популяции и различными ковариатами, учитывая

при этом неопределенность в истории популяций и обеспечивая более точную оценку динамики популяции [46]. Авторы продемонстрировали эффективность такой модели при реконструировании эволюции вируса бешенства енотов в Северной Америке и обнаружили значительную связь динамики развития вируса с пространственно-временным распространением инфекции.

Непараметрическое популяционное генетическое моделирование обеспечивает простой и гибкий подход к изучению демографической истории и динамики развития инфекции с использованием данных о геноме патогенов. Однако многие из существующих байесовских подходов основаны на стохастических процессах со стационарными приращениями, которые могут обеспечить нереалистичный прогноз динамики инфекций, характеризующихся длительным периодом экспоненциального роста или спада. Е.М. Volz и X. Didelot предложили непараметрическую ауторегрессионную модель скорости роста в качестве априорной для определения эффективного размера популяции, соответствующего ожидаемой динамике при многих эпидемических ситуациях, и продемонстрировали использование этой модели в рамках байесовского филодинамического подхода на примере эпизоотии бешенства [47]. Авторы обнаружили значительное снижение эффективной численности популяции вируса бешенства енотов в Северной Америке после 2000 г., тогда как предыдущие филодинамические исследования, основанные на тех же данных, показали, что это значение после 2000 г. остаётся постоянным [46, 48].

Разработка вакцин

Вакцинация является основной и наиболее эффективной мерой профилактики бешенства. В настоящий момент для животных используют живые и инактивированные цельновирионные вакцины, иммуногенность которых напрямую зависит от условий и сроков хранения. D. Clenet и соавторы использовали математическую модель деградации вириона

вируса бешенства для определения сроков сохранения необходимой антигенности инактивированной антирабической вакцины при различных условиях хранения [49]. Авторами было показано, что при температуре 5°C срок годности вакцины составляет до 3 лет, при этом для образцов, выдержанных несколько месяцев при комнатной температуре, была предсказана значительная потеря антигенности.

Основным иммуногенным белком вируса бешенства считается гликопротеин G, презентируемый на поверхности вириона в виде тримеров. Для разработки более современных вакцин и оценки перспектив разработки противовирусных средств B.G. Fernando и соавт. с помощью 3D-моделирования детально изучили структуру отдельных элементов гликопротеина G вируса бешенства и определили условия стабильности данного белка [50]. Авторы выявили участок молекулы гликопротеина G, модификации которого индуцируют нестабильность структуры белка и его деградацию. Такие участки являются потенциальными мишенями для противовирусных препаратов.

ВЫВОДЫ

Вирус бешенства и связанная с ним динамика популяции «хозяин – патоген» оказались перспективной системой для разработки математических моделей возникновения и распространения инфекционных заболеваний: от простых моделей «восприимчивость-контакт-заражение» возникновения и распространения лисьего бешенства в Западной Европе, до комплексных систем, учитывающих динамику инфекционного процесса в разнородных ландшафтах, изменчивость цепей передачи возбудителя и стохастичность окружающей среды. Структуры моделей варьируются от систем обыкновенных дифференциальных уравнений до стохастических агентных компьютерных симуляций, учитывающих вероятность заражения отдельного животного. Эти модели были протестированы на существующих наборах данных, и было доказано, что они позволяют прогнозировать распространение рабической инфекции и даже учиты-

вать различные сценарии проведения мероприятий по борьбе и профилактике бешенства.

На данный момент отечественными исследователями собран и обработан огромный пласт информации по эпизоотии бешенства и имеются все предпосылки для разработки моделей эпизоотического процесса и их использования для наиболее эффективной организации мероприятий, направленных на борьбу с рабической инфекцией в различных регионах России.

Байесовский подход к филогенетическому анализу позволяет анализировать пространственно-временную динамику рабической инфекции и значимость тех или иных факторов, способных повлиять на данный процесс: передачу разных штаммов вируса разными видами летучих мышей с разными ареалами, занос возбудителя с соседних территорий. Такой метод также позволяет выявлять мутации вируса, способствующие его распространению в конкретных экологических условиях. Пространственное моделирование структуры вирусных белков позволяет выявлять ключевые молекулярные механизмы репродукции вируса – потенциальные мишени для новых вакцин и лекарств.

Смогут ли когда-то математические модели заменить реальный эксперимент? Однозначно, нет, так как модель никогда не расскажет нам больше, чем заложено в данных, на которых она непременно должна базироваться. Но своевременное и грамотное использование математических подходов в биотехнологии, безусловно, открывает новые горизонты для понимания биологии возбудителя бешенства и разработки мер профилактики рабической инфекции.

MATHEMATICAL APPROACHES TO RABIES PREVENTION

V.A. Lobanova- PhD student of the Department of Immunology, Russian National Research and Technological Institute of Biological Industry, Moscow region

ABSTRACT

Rabies is a particularly dangerous disease of mammals and humans, characterized by damage to the central nervous system, caused by viruses of the genus *Lyssavirus* of the family *Rhabdoviridae*. Almost 59,000 people die from rabies worldwide annually. Monitoring and forecasting an epizootic situation, as well as timely and effective preventive measures, is of great importance in the control of rabies infection. A convenient tool for solving problems of forecasting and risk assessment is mathematical modeling, which allows predicting the course and outcome of the disease at various levels: from molecular to biogeocenotic.

This review presents examples of the use of mathematical models for solving various problems of rabies prevention, including modeling the epizootic process in individual regions, taking into account the influence of various preventive measures on the spread of rabies infection; assessment of the economic efficiency of vaccination programs and the formation of an optimal set of measures for the prevention of rabies.

A relatively new direction is the application of the Bayesian approach in phylogenetic analysis for a deeper understanding of the evolution of the genome and characteristics of the virus, as well as the population dynamics of the pathogen.

Mathematical models are also becoming an auxiliary tool in the development of rabies vaccines in identifying potential targets for new vaccines and determining the effect of different storage conditions on the retention period of the required antigenicity of vaccines.

Thus, the use of mathematical approaches in epizootiology and biotechnology can significantly increase the effectiveness of measures for the prevention of rabies infection.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. WHO Expert Consultation on Rabies: Second report. World Health Organ Tech Rep Ser. 2013;(982). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85346>
2. Сидорчук А.А. Современные представления о зоонозах // – Российский вете-

- ринарный журнал. Сельскохозяйственные животные.-2012.— №4.— С. 6–7.
3. Инфекционная патология животных. Руководство в 7 томах. Том II. Бешенство. / А.Я. Самуйленко [и др.]; под ред. А.Я. Самуйленко.— М., 2012.— 149 с.
4. Метлин, А.Е. Ситуация по бешенству в различных регионах мира и разработка мероприятий по борьбе с бешенством / А.Е. Метлин [и др.] // Труды федерального центра охраны здоровья животных.— М., 2018.—Т.16: 60 лет ФГБУ «ВНИИЗЖ». — С. 72-94.
5. Эпизоотическая ситуация по бешенству в Российской Федерации за период с 2010 по 2019 г / В.В. Михайлова [и др.] // Кролиководство и звероводство.- 2020.- № 3.- С. 30-34.
6. Ретроспективная оценка реализации долгосрочного прогноза пространственного распространения бешенства в азиатской части России / А.Д. Ботвинкин [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций.— 2020.— №2.— С. 13–21. doi: 10.21055/0370-1069-2020-2-13-21
7. Герасимов А.Н. Модели и статистический анализ в эпидемиологии инфекционных заболеваний // Тихоокеанский медицинский журнал.- 2019.- №(3).— С. 80–83. doi:10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.80-83
8. WHO Rabies Modelling Consortium. Zero human deaths from dog-mediated rabies by 2030: perspectives from quantitative and mathematical modelling. *Gates Open Res.* 2020;3:1564. Published 2020 Mar 4. doi:10.12688/gatesopenres.13074.2
9. Matveeva IN, Klyukina VI, Grin SA, Samuilenko AY, Bondareva NA, Popova VM, Ivanov IV, Grin AV. Quantitative assessment of glycoprotein in rabies vaccines by enzyme immunoassay. *RJPBCS.* 2019;10(2):1359-1363.
10. Guo D, Yin W, Yu H, et al. The role of socioeconomic and climatic factors in the spatio-temporal variation of human rabies in China. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):526. Published 2018 Oct 22. doi:10.1186/s12879-018-3427-8
11. Pepin KM, Davis AJ, Streicker DG, Fischer JW, VerCauteren KC, Gilbert AT. Predicting spatial spread of rabies in skunk populations using surveillance data reported by the public. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(7):e0005822. Published 2017 Jul 31. doi:10.1371/journal.pntd.0005822
12. Anderson RM, Jackson HC, May RM, Smith AM. Population dynamics of fox rabies in Europe. *Nature.* 1981;289:765–771. doi:10.1038/289765a0
13. Hampson K, Dushoff J, Bingham J, Brückner G, Ali YH, Dobson A. Synchronous cycles of domestic dog rabies in sub-Saharan Africa and the impact of control efforts. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(18):7717–7722. doi:10.1073/pnas.0609122104
14. Tohma K, Saito M, Demetria CS, et al. Molecular and mathematical modeling analyses of inter-island transmission of rabies into a previously rabies-free island in the Philippines. *Infect Genet Evol.* 2016;38:22–28. doi:10.1016/j.meegid.2015.12.001
15. Tian H, Feng Y, Vrancken B, et al. Transmission dynamics of re-emerging rabies in domestic dogs of rural China. *PLoS Pathog.* 2018;14(12):e1007392. Published 2018 Dec 6. doi:10.1371/journal.ppat.1007392
16. Kitala PM, McDermott JJ, Coleman PG, Dye C. Comparison of vaccination strategies for the control of dog rabies in Machakos District, Kenya. *Epidemiol Infect.* 2002;129(1):215–222. doi:10.1017/s0950268802006957
17. Тюлько, Ж.С. Моделирование эпизоотии бешенства в популяциях лисиц при ограниченной экологической емкости биотопов / Ж.С. Тюлько, И.В. Кузьмин // Экология.— 2002.— № 5.— С. 351–357.
18. Baker L, Matthiopoulos J, Müller T, Freuling C, Hampson K. Local rabies transmission and regional spatial coupling in European foxes. *PLoS One.* 2020;15(5):e0220592. Published 2020 May 29. doi:10.1371/journal.pone.0220592
19. Escobar LE, Peterson AT, Papeş M, et al. Ecological approaches in veterinary epidemiology: mapping the risk of bat-borne rabies using vegetation indices and nighttime light satellite imagery. *Vet Res.* 2015;46(1):92. Published 2015 Sep 4. doi:10.1186/s13567-015-0235-7

20. Hunt N, Carroll A, Wilson TP. Spatio-temporal Analysis and Predictive Modeling of Rabies in Tennessee. *Journal of Geographic Information System*. 2018;10(1):89-110. Published 2018 Feb 7. doi: 10.4236/jgis.2018.101004
21. McClure KM, Gilbert AT, Chipman RB, Rees EE, Pepin KM. Variation in host home range size decreases rabies vaccination effectiveness by increasing the spatial spread of rabies virus. *J Anim Ecol*. 2020;89(6):1375-1386. doi:10.1111/1365-2656.13176
22. Huang J, Ruan S, Shu Y, Wu X. Modeling the Transmission Dynamics of Rabies for Dog, Chinese Ferret Badger and Human Interactions in Zhejiang Province, China. *Bull Math Biol*. 2019;81(4):939-962. doi:10.1007/s11538-018-00537-1
23. Duke JE, Blanton JD, Ivey M, Rupprecht C. Modeling enzootic raccoon rabies from land use patterns - Georgia (USA) 2006-2010. *F1000Res*. 2013;2:285. Published 2013 Dec 27. doi:10.12688/f1000research.2-285.v2
24. Zhang J, Jin Z, Sun GQ, Zhou T, Ruan S. Analysis of rabies in China: transmission dynamics and control. *PLoS One*. 2011;6(7):e20891. doi:10.1371/journal.pone.0020891
25. Chen J, Zou L, Jin Z, Ruan S. Modeling the geographic spread of rabies in China. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(5):e0003772. Published 2015 May 28. doi:10.1371/journal.pntd.0003772
26. Huang Y, Li M. Application of a Mathematical Model in Determining the Spread of the Rabies Virus: Simulation Study. *JMIR Med Inform*. 2020;8(5):e18627. Published 2020 May 27. doi:10.2196/18627
27. Yu J, Xiao H, Yang W, et al. The impact of anthropogenic and environmental factors on human rabies cases in China [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. *Transbound Emerg Dis*. 2020;10.1111/tbed.13600. doi:10.1111/tbed.13600
28. Weng HY, Wu PI, Yang PC, Tsai YL, Chang CC. A quantitative risk assessment model to evaluate effective border control measures for rabies prevention. *Vet Res*. 2010;41(1):11. doi:10.1051/vetres/2009059
29. Morgan CN, Wallace RM, Vokaty A, Seetahal JFR, Nakazawa YJ. Risk Modeling of Bat Rabies in the Caribbean Islands. *Trop Med Infect Dis*. 2020;5(1):35. Published 2020 Mar 1. doi:10.3390/tropicalmed5010035
30. Sanchez JN, Hudgens BR. Vaccination and monitoring strategies for epidemic prevention and detection in the Channel Island fox (*Urocyon littoralis*). *PLoS One*. 2020;15(5):e0232705. Published 2020 May 18. doi:10.1371/journal.pone.0232705
31. Высоцкая, Е.В. Моделирование процедуры демаскировки лис в мероприятиях по элиминации угроз биобезопасности, связанных с бешенством / Е.В. Высоцкая [и др.] // Восточно-Европейский журнал передовых технологий.— 2017.— № 10 (89).— С. 46–54. doi: 10.15587/1729-4061.2017.109868
32. Эпизоотическая ситуация и прогноз по бешенству на территории Владимирской области: информационный бюллетень / А.В. Бельчихина, М.В. Дудорова, М.А. Шибаев, А.О. Оганесян, С.А. Дудников — Владимир: ФГБУ «ВНИИЗЖ», 2012.— 56 с.
33. Шабейкин, А.А. Обзор эпизоотической ситуации по бешенству в Российской Федерации за период с 1991 по 2015 годы / А.А. Шабейкин, О.Н. Зайкова, А.М. Гулюкин // Ветеринария Кубани.— 2016.— № 4.— С. 4–6.
34. Горбенко, П.Г. Компьютерная модель эпизоотологии бешенства, обеспечивающая контроль заболеваемости с учетом географических особенностей Свердловской области / П.Г. Горбенко, А.Д. Алексеев, О.Г. Петрова // *Medicus*.— 2018.— № 3(21).— С. 10–15.
35. Шабейкин А.А. Анализ и оценка риска возникновения вспышек природно-очаговых зооантропонозных инфекций с использованием геоинформационных технологий / А.А. Шабейкин, А.М. Гулюкин, В.В. Белименко, М.И. Гулюкин // Гулюкин М.И. Научно-обоснованная система противоэпизоотических мероприятий и современные способы диагностики, специфической профилактики и лечения инфекционных болезней домашних животных»: практическое руководство.— Новосибирск., 2019.—С. 68-79.

36. Asamoah JKK, Oduro FT, Bonyah E, Seidu B. Modelling of Rabies Transmission Dynamics Using Optimal Control Analysis. *Journal of Applied Mathematics*. 2017;1-23. doi:10.1155/2017/2451237
37. Fitzpatrick MC, Shah HA, Pandey A, et al. One Health approach to cost-effective rabies control in India. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(51):14574-14581. doi:10.1073/pnas.1604975113
38. Bilinski AM, Fitzpatrick MC, Rupprecht CE, Paltiel AD, Galvani AP. Optimal frequency of rabies vaccination campaigns in Sub-Saharan Africa. *Proc Biol Sci*. 2016;283(1842):20161211. doi:10.1098/rspb.2016.1211
39. Hampson K, Abela-Ridder B, Bharti O, et al. Modelling to inform prophylaxis regimens to prevent human rabies. *Vaccine*. 2019;37 Suppl 1:A166-A173. doi:10.1016/j.vaccine.2018.11.010
40. Quiambao B, Varghese L, Demarteau N, et al. Health economic assessment of a rabies pre-exposure prophylaxis program compared with post-exposure prophylaxis alone in high-risk age groups in the Philippines. *Int J Infect Dis*. 2020;97:38-46. doi:10.1016/j.ijid.2020.05.062
41. Гулюкин, А.М. Экономический ущерб, причиняемый бешенством сельскохозяйственных животных в России / А.М. Гулюкин, Ю.И. Смолянинов, А.А. Шабейкин // *Russian Journal of Agricultural and Socio-Economic Sciences*.— 2016.— №8(56).— С. 34–38. doi:10.18551/rjoas.2016-08.06
42. Полещук, Е.М. Итоги изучения антигенного и генетического разнообразия вируса бешенства в популяциях наземных млекопитающих России / Е.М. Полещук, Г.Н. Сидоров, С.В. Грибенча // *Вопросы вирусологии*.— 2013.— №3.— С. 9–16.
43. Сравнительная молекулярно-генетическая характеристика изолятов вируса бешенства (*Rabies lyssavirus*, *Lys-savirus*, *Rhabdoviridae*), циркулировавших на территории Российской Федерации в период с 1985 по 2016 год. / О.Н. Зайкова [и др.] // *Вопросы вирусологии*.— 2020.— №65(1).— С. 41–48. doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-1-41-48
44. Baele G, Suchard MA, Rambaut A, Lemey P. Emerging Concepts of Data Integration in Pathogen Phylodynamics. *Syst Biol*. 2017;66(1):e47-e65. doi:10.1093/sysbio/syw054
45. Bourhy H, Nakoune E, Hall M, Nouvellet P, Lepelletier A, Talbi C, et al. (2016) Revealing the Micro-scale Signature of Endemic Zoonotic Disease Transmission in an African Urban Setting. *PLoS Pathog* 12(4): e1005525. doi:10.1371/journal.ppat.1005525
46. Gill MS, Lemey P, Bennett SN, Biek R, Suchard MA. Understanding Past Population Dynamics: Bayesian Coalescent-Based Modeling with Covariates. *Syst Biol*. 2016;65(6):1041-1056. doi:10.1093/sysbio/syw050
47. Volz EM, Didelot X. Modeling the Growth and Decline of Pathogen Effective Population Size Provides Insight into Epidemic Dynamics and Drivers of Antimicrobial Resistance. *Syst Biol*. 2018;67(4):719-728. doi:10.1093/sysbio/syy007
48. Biek R, Henderson JC, Waller LA, Rupprecht CE, Real LA. A high-resolution genetic signature of demographic and spatial expansion in epizootic rabies virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(19):7993-7998. doi:10.1073/pnas.0700741104
49. Clenet D, Vinit T, Soulet D, Maillet C, Guinet-Morlot F, Saulnier A. Biophysical virus particle specific characterization to sharpen the definition of virus stability. *Eur J Pharm Biopharm*. 2018;132:62-69. doi:10.1016/j.ejpb.2018.08.006
50. Fernando BG, Yersin CT, José CB, Paola ZS. Predicted 3D Model of the Rabies Virus Glycoprotein Trimer. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1674580. doi:10.1155/2016/1674580