



## Защитная эффективность комбинированного препарата моноклональных антител докаравимаба и миронавимаба в отношении классического вируса бешенства: доклиническое исследование на мышах BALB/c

С.В. Борисевич<sup>1</sup>, В.В. Рубцов<sup>1</sup>, М.Н. Писцов<sup>1</sup>, С.Я. Логинова<sup>1</sup>,  
В.Т. Кротков<sup>1</sup>, Р.В. Сахаров<sup>1</sup>, Д.А. Кузнецов<sup>1</sup>, Т.Е. Сизикова<sup>1</sup>,  
С.В. Савенко<sup>1</sup>, К.И. Яновская<sup>1</sup>, А.В. Овчинников<sup>1</sup>, А.Н. Миронов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, ул. Октябрьская, д. 11, г. Сергиев Посад-6, Московская область, 141306, Российская Федерация

<sup>2</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Национальное Агентство Лекарственных Средств», Ломоносовский проспект, д. 31, корп. 5, Москва, 119192, Российская Федерация

✉ Борисевич Сергей Владимирович; [48cnii@mil.ru](mailto:48cnii@mil.ru)

### РЕЗЮМЕ

**ВВЕДЕНИЕ.** Перспективным направлением постэкспозиционной профилактики бешенства является применение препаратов на основе моноклональных антител (МкАТ). В связи с отсутствием на фармацевтическом рынке российских препаратов МкАТ для профилактики бешенства целесообразно проведение доклинической оценки защитной эффективности комбинированного препарата на основе докаравимаба и миронавимаба против циркулирующих на территории Российской Федерации уличных штаммов вируса бешенства.

**ЦЕЛЬ.** Исследование защитной эффективности комбинированного препарата антирабических моноклональных антител докаравимаба и миронавимаба в отношении актуальных для Российской Федерации штаммов классического вируса бешенства в эксперименте на мышах BALB/c.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В качестве тестируемого препарата использовали комбинированный препарат антирабических МкАТ докаравимаба и миронавимаба, в качестве препарата сравнения — иммуноглобулин антирабический Ребинолин. Применяли уличные штаммы вируса бешенства: 777-М, Россия/Самара/2018, RABV/Russia/SP48SolMak/2020; фиксированный штамм CVS. При изучении эффективности использовали 960 мышей линии BALB/c (480 самок, 480 самцов), сформировав 23 группы по 20 животных в каждой (10 самцов, 10 самок). Мышей групп № 3–18 внутримышечно инфицировали вирусом бешенства, а через 6 или 24 ч внутримышечно вводили комбинированный препарат или препарат сравнения. Мышам групп № 1 и 2 вводили 0,9% раствор натрия хлорида (плацебо). Мыши групп № 19–22 служили контролем дозы вируса, а группы № 23 — интактным контролем. Для оценки защитной эффективности препарата проводили взвешивание мышей, определяли инкубационный и клинический периоды, показатели средней продолжительности жизни мышей до гибели, показатели защиты животных от проявления клинических признаков и от гибели. Оценку инфекционной активности вируса проводили на мышах BALB/c при интрацеребральном инфицировании. Специфичность гибели животных подтверждали с помощью ОТ-ПЦР-РВ.

© С.В. Борисевич, В.В. Рубцов, М.Н. Писцов, С.Я. Логинова, В.Т. Кротков, Р.В. Сахаров, Д.А. Кузнецов, Т.Е. Сизикова, С.В. Савенко, К.И. Яновская, А.В. Овчинников, А.Н. Миронов, 2025

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Введение мышам комбинированного препарата на основе докаравимаба и миромавимаба приводило к достоверному увеличению массы тела, средней продолжительности жизни и защите от клинических проявлений бешенства у инфицированных мышей по сравнению с группами контроля дозы вируса. Комбинированный препарат демонстрировал высокую защитную эффективность в отношении штаммов вируса бешенства и не уступал по эффективности препарату сравнения. Введение комбинированного препарата через 6 ч после инфицирования (штаммы 777-М, Россия/Самара/2018, RABV/Russia/SP48SolMak/2020, CVS) обеспечивало защиту от гибели 90–100% самцов и самок мышей, а через 24 ч — 90–100% самцов и 96–100% самок мышей.

**ВЫВОДЫ.** В эксперименте на мышах установлена высокая защитная эффективность комбинированного препарата на основе докаравимаба и миромавимаба против актуальных для Российской Федерации уличных штаммов классического вируса бешенства. Комбинированный препарат не уступал по защитной эффективности препарату сравнения, что позволяет его рекомендовать для дальнейших доклинических и клинических исследований.

**Ключевые слова:** докаравимаб; миромавимаб; комбинированный препарат; моноклональные антитела; бешенство; классический вирус бешенства; Ребинолин; мыши BALB/c; защитная эффективность; постэкспозиционная профилактика бешенства

**Для цитирования:** Борисевич С.В., Рубцов В.В., Писцов М.Н., Логинова С.Я., Кротков В.Т., Сахаров Р.В., Кузнецов Д.А., Сизикова Т.Е., Савенко С.В., Яновская К.И., Овчинников А.В., Миронов А.Н. Защитная эффективность комбинированного препарата моноклональных антител докаравимаба и миромавимаба в отношении классического вируса бешенства: доклиническое исследование на мышах BALB/c. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2025;25(4):376–388. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-376-388>

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках исследования защитной эффективности комбинированного препарата антирабических моноклональных антител докаравимаба и миромавимаба, спонсируемого ООО «Национальное Агентство Лекарственных Средств».

**Потенциальный конфликт интересов.** С.В. Борисевич и А.Н. Миронов являются членами редакционной коллегии журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» с 2021 г. Существует потенциальный конфликт интересов в связи с аффилиацией А.Н. Миронова со спонсирующей организацией — ООО «Национальное Агентство Лекарственных Средств». Однако при написании рукописи авторы руководствовались соображениями научной ценности полученного материала и заявляют о беспристрастности оценки полученных данных и отсутствии конфликта интересов.

## Protective efficacy of combined monoclonal antibody docaravimab and miromavimab preparation against classical rabies virus: A preclinical study in BALB/c mice

Sergey V. Borisevich<sup>1</sup>, Vladimir V. Rubtsov<sup>1</sup>, Mikhail N. Pistsov<sup>1</sup>,  
Svetlana Ya. Loginova<sup>1</sup>, Viktor T. Krotkov<sup>1</sup>, Roman V. Sakharov<sup>1</sup>,  
Denis A. Kuznetsov<sup>1</sup>, Tatiana E. Sizikova<sup>1</sup>, Sergey V. Savenko<sup>1</sup>,  
Kristina I. Yanovskaya<sup>1</sup>, Aleksander V. Ovchinnikov<sup>1</sup>, Alexander N. Mironov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 48<sup>th</sup> Central Scientific Research Institute, 11 Oktyabrskaya St., Sergiev Posad-6, Moscow Region 141306, Russian Federation

<sup>2</sup> National Agency for Medicines, 31/5 Lomonosovsky Ave., Moscow 119192, Russian Federation

✉ Sergey V. Borisevich; [48cnii@mil.ru](mailto:48cnii@mil.ru)

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Medicinal products based on monoclonal antibodies (mAbs) is one of the promising options for post-exposure rabies prophylaxis. Since Russian pharmaceutical market does not offer anti-rabies mAbs, a combined docaravimab and miromavimab preparation requires a preclinical study of its protective properties against street strains of the rabies virus

circulating in the Russian Federation. In this regard, the need to conduct experimental studies is urgent in order to substantiate the efficacy of such products.

**AIM.** This study aimed to investigate protective efficacy of the combined anti-rabies mAb preparation of docaravimab and miromavimab against the classical rabies virus in BALB/c mice.

**MATERIALS AND METHODS.** A combination of anti-rabies mAbs, docaravimab and miromavimab, was used as a test drug, while anti-rabies immunoglobulin Rebinolin served as a comparator drug. Street rabies virus strains were used: 777-M, Russia/Samara/2018, RABV/Russia/SP48SolMak/2020, and fixed CVS strain. In the efficacy study, 960 BALB/c mice (480 females, 480 males) were used, forming 23 groups of 20 animals each (10 males and 10 females). Mice groups 3–18 were intramuscularly infected with the rabies virus, and after 6 or 24 hours, either docaravimab and miromavimab combination or a comparator drug (Rebinolin) was administered intramuscularly. Mice from group 1 and 2 were injected with 0.9% sodium chloride solution (placebo). Mice from groups 19–22 served as a dose control for the virus; group 23 served as an intact control. To assess protective properties, mice were weighed; incubation and clinical period, average life span, and protection from clinical manifestations and death was determined. Virus infectivity was evaluated on BALB/c mice after their intracerebral infection. The specific cause of animal death was confirmed using real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction.

**RESULTS.** A combined preparation based on anti-rabies mAbs docaravimab and miromavimab resulted in a significantly increased body weight, average life span, and protection from clinical rabies manifestations in infected mice compared with rabies virus dose control groups. The combined preparation demonstrated high protective efficacy against rabies virus strains, not inferior to that of the comparator. Administration of the combined preparation to mice 6 hours after infection (strains 777-M, Russia/Samara/2018, RABV/Russia/SP48SolMak/2020, CVS) showed 90–100% protection of male and female mice against death; after 24 hours – 90–100% of male and 96–100% of female mice.

**CONCLUSIONS.** An experiment in mice shows high protective efficacy of a combined docaravimab and miromavimab preparation against street strains of the classic rabies virus relevant to the Russian Federation. Protective efficacy of the combined preparation is not inferior to the comparator, thus warranting further preclinical and clinical studies.

**Keywords:** docaravimab; miromavimab; combined preparation; monoclonal antibodies; mAbs; rabies; classical rabies virus; Rebinolin; BALB/c mice; protective efficiency; post-exposure prophylaxis of rabies

**For citation:** Borisevich S.V., Rubtsov V.V., Pistsov M.N., Loginova S.Ya., Krotkov V.T., Sakharov R.V., Kuznetsov D.A., Sizikova T.E., Savenko S.V., Yanovskaya K.I., Ovchinnikov A.V., Mironov A.N. Protective efficacy of combined monoclonal antibody docaravimab and miromavimab preparation against classical rabies virus: A preclinical study in BALB/c mice. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2025;25(4):376–388. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-376-388>

**Funding.** The research was carried out as part of a study on the protective efficacy of the combined anti-rabies monoclonal antibody docaravimab and miromavimab preparation, sponsored by the National Agency for Medicines.

**Disclosure.** S.V. Borisevich and A.N. Mironov have been members of the Editorial Board of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment* since 2021. There is a potential conflict of interest related to A.N. Mironov's affiliation with National Agency for Medicines, the study sponsor. However, when writing this paper, the authors were guided by considerations of the scientific value of the material obtained and declare impartiality in their data assessment and no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

По данным пострегистрационного мониторинга при использовании гетерологичного иммуноглобулина из сыворотки крови лошади для постэкспозиционной профилактики (ПЭП) бешенства могут наблюдаться поствакцинальные осложнения [1–4]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует использовать препараты на основе моноклональных

антител (МкАТ) как безопасные и эффективные средства для ПЭП бешенства<sup>1</sup>. За рубежом зарегистрированы три таких препарата, используемые в Индии и Китае [5–10]. В настоящее время отсутствуют данные о производстве и применении препаратов российского производства на основе МкАТ. В связи с этим актуальным является исследование эффективности зарубежных препаратов на основе МкАТ против

<sup>1</sup> WHO expert consultation on rabies: WHO technical report series; No. 1012. Third report. WHO; 2018.

различных штаммов вируса бешенства, циркулирующих на территории Российской Федерации.

Одним из новых препаратов на основе МкАТ против бешенства является Twinrab™ (docaravimab and miromavimab), разработанный компанией Crucell (Нидерланды) и исследовательским центром Zydus (Индия). Препарат лицензирован в Индии в 2019 г. и представляет собой комбинацию двух МкАТ, продуцируемых гибридами М777-16-3 и 62-71-3. Данные гибридомы созданы на основе В-клеток мышей, иммунизированных внутрибрюшинно антигеном вируса бешенства вакцинного штамма ERA. МкАТ способны связываться с антигенными сайтами II и III гликопротеина вируса. Связывание с двумя различными антигенными сайтами обеспечивает эффективную защиту, в том числе против изолятов возбудителя с мутационными изменениями [7]. Результаты экспериментальных исследований на модели хомяка показали, что в течение 19 сут наблюдения при одинаковой дозе Twinrab™ не уступал по эффективности антирабическому иммуноглобулину из сыворотки крови человека (HRIG) (Kamrab, Kamada Ltd., Израиль). В клинических исследованиях I и II фаз установлено, что Twinrab™ является безопасным и хорошо переносится, в том числе в дозе 40 МЕ/кг в сочетании с вакциной против бешенства (Vaxirab N, Zydus Cadila, Индия). В клинических исследованиях III фазы показано, что Twinrab™ (40 МЕ/кг) не уступает по эффективности HRIG (20 МЕ/кг) и в сочетании с вакциной против бешенства обеспечивает защиту от этого заболевания [9, 11, 12].

В связи с изложенными данными представляется важным изучение протективных свойств комбинированного препарата на основе докаравимаба и миромавимаба в опытах на животных, зараженных актуальными для Российской Федерации уличными штаммами вируса бешенства.

Цель работы — исследование защитной эффективности комбинированного препарата антирабических МкАТ докаравимаба и миромавимаба в отношении актуальных для Российской Федерации штаммов классического вируса бешенства в эксперименте на мышах BALB/c.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Материалы

**Вирус.** Использовали уличные штаммы классического вируса бешенства: 777-М, Россия/Самара/2018, RABV/Russia/SP48SolMak/2020

и фиксированный штамм CVS (Challenge virus standard) из Государственной коллекции ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России (Московская область, Сергиев Посад-6). История пассирования штаммов на беспородных белых мышах (масса 6–8 г): 777-М и CVS — один пассаж через головной мозг мышей; Россия/Самара/2018 и RABV/Russia/SP48SolMak/2020 — два пассажа через головной мозг мышей.

**Исследуемые препараты.** Тестируемый препарат: комбинированный препарат антирабических МкАТ докаравимаба и миромавимаба («Кадила Хелткейр Лтд.», Индия). Препарат сравнения: Ребинолин (иммуноглобулин антирабический; «Камада Лтд», Kibbutz Beit Kama, М.Р., Израиль), зарегистрированный в Государственном реестре лекарственных средств<sup>2</sup>. Плацебо: натрия хлорид (ООО «Гротекс», Россия).

Все препараты вводили однократно внутримышечно (в/м) в среднюю часть наружной поверхности левой бедренной мышцы мыши (место введения вируса бешенства) через 6 или 24 ч после инфицирования. Способ применения аналогичен используемому при ПЭП бешенства у человека. Объем введения всех препаратов составлял 0,05 см<sup>3</sup>, что не превышает максимально допустимый объем для в/м инъекции мышам.

Расчет доз проводили с учетом метаболического коэффициента согласно руководству Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA)<sup>3</sup>.

Для комбинированного препарата на основе докаравимаба и миромавимаба рекомендуемая доза для человека составляет 40 МЕ/кг; при средней массе 60 кг — 2400 МЕ на человека. Пересчетная доза для мышей составила  $40 \times 37/3 = 493$  МЕ/кг. При средней массе тела мыши 14 г доза составила 7 МЕ/мышь, а с учетом коэффициента запаса ( $\times 1,4$ ) — 10 МЕ/мышь.

Для препарата Ребинолин<sup>4</sup> рекомендуемая доза для человека составляет 20 МЕ/кг; при средней массе 60 кг — 1200 МЕ на человека. Пересчетная доза для мышей составила  $20 \times 37/3 = 247$  МЕ/кг. При средней массе тела мыши 14 г доза составила 3,5 МЕ/мышь, а с учетом коэффициента запаса ( $\times 1,4$ ) — 5 МЕ/мышь.

Мышей инфицировали вирусом бешенства в дозе 2000 ЛД<sub>50</sub> МИЦ (мышинная интрацеребральная доза) в/м в среднюю часть наружной поверхности левой бедренной мышцы в объеме 0,05 см<sup>3</sup>.

<sup>2</sup> Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.minzdrav.gov.ru/>

<sup>3</sup> Guidance for industry. Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. HHS, FDA, CDER; 2005.

<sup>4</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ребинолин; 2018.

**Лабораторные животные.** Использовали самцов и самок мышей линии BALB/c, полученных из филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (Московская область, Красногорский район, пос. Светлые горы), в возрасте 5 нед. и массой 12–14 г (отклонение среднего значения по всем экспериментальным группам менее 10%). Животных содержали в стандартных пластиковых клетках, группами по 10 особей одного пола. В качестве подстилки использовали древесные гранулы («Ковчег СПб», Россия). Подстил меняли еженедельно. Корм в виде полнорационного гранулированного экструдированного комбикорма (рецепт ПК 120-2\_306, АО «Гатчинский ККЗ», Россия) давали *ad libitum*, руководствуясь ГОСТ 33216-2014<sup>5</sup>. Доступ к воде обеспечивали с использованием стандартных поилок *ad libitum* в соответствии с СанПиН 2.1.4.1074-01<sup>6</sup>. Воду в поилках меняли ежедневно. Животных содержали в контролируемых условиях окружающей среды при температуре 19–25 °С, относительной влажности воздуха 30–70% и 12-часовом световом дне.

Перед экспериментом мыши находились в условиях 3-суточной адаптации и прошли клинический осмотр. Распределение животных по группам проводили методом модифицированной блочной рандомизации.

На этапе приготовления и паспортизации рабочих культур штаммов вируса бешенства было использовано 110 и 270 мышей линии BALB/c соответственно, а в опытах по изучению эффективности комбинированного препарата на основе докаравимаба и миронавимаба – 960 мышей (480 самок и 480 самцов).

## Методы

**Дизайн исследования.** Проводили паспортизацию рабочих культур вируса бешенства (штаммы 777-М, Россия/Самара/2018, RABV/Russia/SP48SolMak/2020, CVS) и оценку защитных свойств комбинированного препарата на основе докаравимаба и миронавимаба, введенного мышам в/м через 6 ч или 24 ч после инфицирования. Оценка эффективности комбинированного препарата и препарата сравнения осуществляли в двух одинаковых опытах на мышах BALB/c.

Животных распределяли на 23 группы по 20 особей в каждой (10 самцов и 10 самок). Штамм CVS вируса бешенства вводили мышам групп № 3, 4, 7, 8, 19; штамм RABV/Russia/SP48SolMak/2020 –

мышам групп № 5, 6, 9, 10, 20; штамм 777-М – мышам групп № 11, 12, 15, 16, 21; штамм Россия/Самара/2018 – мышам групп № 13, 14, 17, 18, 22. Интактным животным групп № 1 и 2 вводили плацебо через 6 и 24 ч соответственно после заражения мышей других групп. Группы № 19, 20, 21, 22 служили контролем дозы вируса бешенства (штаммы CVS, RABV/Russia/SP48SolMak/2020, 777-М, Россия/Самара/2018 соответственно). Группа № 23 – интактный контроль.

**Клинический осмотр.** Ежедневно в течение 30 сут проводили общее клиническое наблюдение, регистрируя отклонения от физиологической нормы, при этом учитывали поведение, аппетит, упитанность, состояние кожного и волосяного покрова, слизистых оболочек, характер дыхания, активность в движении, поведенческие реакции, наличие выделений естественного (дефекация, мочеиспускание) и патологического характера.

**Масса тела.** Групповое взвешивание животных проводили перед первым введением препаратов и далее еженедельно.

**Подтверждение специфичности гибели животных.** Специфичность гибели подтверждали методом ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР-РВ) с использованием набора реагентов для выявления и идентификации РНК вируса бешенства (ОМ-Скрин-Бешенство-РВ; серии: 290324 и 300524; ООО «Синтол», Россия).

**Эвтаназия.** На 31 сут эксперимента животных подвергали эвтаназии методом цервикальной дислокации.

**Типирование вируса бешенства.** Инфекционную активность вируса оценивали на мышах BALB/c (масса 12–14 г) при интрацеребральном инфицировании. Животных, погибших в течение первых 48 ч после инфицирования, считали неспецифически погибшими и исключали из опыта. Наблюдение проводили в течение 30 сут. Специфичность гибели подтверждали с помощью ОТ-ПЦР-РВ. Биологическую активность вируса рассчитывали по методу Кербера в модификации Ашмарина [13].

**Критерии оценки эффективности препарата.** Определяли массу тела, сроки и частоту гибели животных, инкубационный и клинический периоды, показатели средней продолжительности жизни (СПЖ) мышей до гибели, защиты от проявления клинических признаков и защиты животных от гибели. Расчет показателей защиты

<sup>5</sup> ГОСТ 33216-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами.

<sup>6</sup> СанПиН 2.1.4.1074-01 Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества.



от проявления клинических признаков и защиты животных от гибели проводили с помощью таблицы Генеса [14].

**Регулирующие стандарты.** Исследование выполняли согласно нормативным и правовым документам Российской Федерации<sup>7</sup> и Директиве 2010/63/EU Европейского парламента<sup>8</sup>.

**Статистическая обработка данных.** Статистическую обработку проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2021. Оценку достоверности различий осуществляли с использованием параметрического *t*-критерия Стьюдента [13, 15].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Приготовление и паспортизация рабочих культур вируса бешенства штаммов 777-М, Россия/Самара/2018, RABV/Russia/SP48SolMak/2020 и CVS

В работе использовали три уличных штамма классического вируса бешенства — 777-М в качестве известного штамма для проведения вирусологических исследований; Россия/Самара/2018 и RABV/Russia/SP48SolMak/2020 в качестве штаммов, циркулирующих на территории Российской Федерации. Также применяли фиксированный штамм CVS классического вируса бешенства с ограниченной патогенностью при периферическом введении. Рабочие культуры готовили на основе эталонных культур. Рабочее разведение готовили для получения количества вируса от  $1 \times 10^4$  до  $1 \times 10^7$  ЛД<sub>50</sub> МИЦ на одно животное (объем инокулята 0,04 см<sup>3</sup>) и использовали для интрацеребрального

заражения. Для приготовления вирусосодержащей культуры отбирали мышей в агональном состоянии и павших с 3 по 30 сут, извлекали мозг и растирали с добавлением физиологического раствора (рН 7,2–7,4) до получения 10% суспензии. Материал разливали в пробирки (1,0 мл) и хранили при температуре от минус 68 до минус 72 °С не более 6 мес.

При паспортизации рабочих культур оценивали стерильность и инфекционную активность, а также регистрировали показатели, характеризующие инфекционный процесс, вызываемый штаммами вируса. Наличие посторонней микрофлоры в препаратах оценивали посевом 10-кратного разведения на универсальную селективную тиогликолевую среду с визуальным учетом результатов через 14 сут. Прозрачная среда в пробирках свидетельствовала об отсутствии посторонней микрофлоры.

Клинико-вирусологическая характеристика штаммов представлена в таблице 1. Наименьшие показатели СПЖ до гибели мышей (6,9 сут), инкубационного (5,0 сут) и клинического (1,9 сут) периода заболевания зарегистрированы для штамма CVS, что соответствует литературным данным для фиксированных штаммов [16, 17]. Этот штамм является производным Пастеровского штамма фиксированного вируса бешенства и признан ВОЗ стандартом для оценки иммуногенности выпускаемых вакцин. Интрацеребральное введение фиксированных штаммов вызывает после короткого инкубационного периода паралитическое заболевание как правило с непродолжительным клиническим периодом [16, 17].

**Таблица 1.** Клиническая характеристика штаммов вируса бешенства на модели мышей BALB/c после интрацеребрального заражения при использовании рабочих культур в разведениях  $10^{-2}$  и  $10^{-3}$

**Table 1.** Clinical parameters of rabies virus strains in BALB/c mice infected intracerebrally ( $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$  dilution of working cultures)

№ No.	Штамм Strain	Средняя продолжительность жизни мышей до гибели, сут Average life span, days	Инкубационный период, сут Incubation period, days	Клинический период, сут Clinical period, days	Летальность, % Lethality, %
1	777-М	8,7	6,5	2,2	100
2	Россия/Самара/2018 Russia/Samara/2018	13,3	10,0	3,3	100
3	RABV/Russia/SP48SolMak/2020	7,6	5,5	2,1	100
4	CVS	6,9	5,0	1,9	100

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

<sup>7</sup> Федеральный закон Российской Федерации № 61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств». Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Ч. 2. М.: Гриф и К; 2012.  
СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации № 51 от 29.08.2014).

<sup>8</sup> Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях.

Наибольшие показатели отмечены у штамма Россия/Самара/2018: СПЖ — 13,3 сут, инкубационный период — 10,0 сут, клинический период — 3,3 сут. Для штаммов 777-М и RABV/Russia/SP48SolMak/2020 определены следующие значения показателей: СПЖ — 8,7 и 7,6 сут; инкубационный период — 6,5 и 5,5 сут; клинический период — 2,2 и 2,1 сут. Полученные результаты согласуются с литературными данными по штамму 777-М при интрацеребральном заражении мышей [18] и подтверждают вариабельность биологических свойств уличных штаммов вируса бешенства.

Бешенство у мышей при интрацеребральном заражении протекает остро, а клинический период не превышает 4 сут [19, 20]. Отдельные биологические свойства штаммов уличного вируса бешенства отличаются, и клинический период заболевания у мышей может достигать 31 сут [19]. При этом изучаемые штаммы отнесены к классическим штаммам уличного вируса. Использование  $10^{-2}$  и  $10^{-3}$  разведений рабочих культур использованных штаммов вызывало заболевание мышей с клиническим периодом от 1,9 до 3,3 сут, что соответствует литературным данным.

Клинические признаки заболевания у инфицированных мышей включали отсутствие аппетита, адинамию, учащенное дыхание, в некоторых случаях тремор, позу «сгорбленная спина» и параличи, что является характерным признаком бешенства у мышей. В группе плацебо и интактного контроля гибель отсутствовала.

Таким образом, все исследованные штаммы вируса бешенства оказались высокопатогенными для мышей BALB/c. Рабочие культуры штаммов посторонней микрофлоры не имели, а их биологическая активность составляла: 777-М —  $7,5 \lg \text{ ЛД}_{50} \text{ МИЦ/см}^3$ , Россия/Самара/2018 —  $6,4 \lg \text{ ЛД}_{50} \text{ МИЦ/см}^3$ , RABV/Russia/SP48SolMak/2020 —  $6,9 \lg \text{ ЛД}_{50} \text{ МИЦ/см}^3$ , CVS —  $7,5 \lg \text{ ЛД}_{50} \text{ МИЦ/см}^3$  соответственно.

#### **Оценка эффективности комбинированного препарата на основе докаравимаба и миромавимаба в отношении вируса бешенства на мышцах BALB/c**

**Влияние комбинированного препарата на массу тела мышей BALB/c.** Патогенетически обусловленный способ введения вируса бешенства (в/м инъекция) был аналогичен заражению человека в естественной природной среде. Инфицирующая доза 2000  $\text{ЛД}_{50}$  МИЦ вызывала 100% гибель мышей в контрольных

группах. Данные условия эксперимента позволили оценить защитный эффект комбинированного препарата. Использованная доза заражения сопоставима с данными в научной литературе [21, 22].

При введении комбинированного препарата и препарата сравнения регистрировали достоверно более высокие ( $p < 0,001$ ) показатели массы тела самок и самцов мышей по сравнению с группами контроля дозы вируса (рис. S1, опубликован на сайте журнала<sup>9</sup>). При введении комбинированного препарата и препарата сравнения через 6 ч после инфицирования штаммами вируса бешенства масса тела самцов в группах контроля дозы вируса была меньше на 1,7–3,0 г, а самок — на 2,6–3,8 г; при введении препаратов через 24 ч масса тела самцов была меньше на 2,2–3,7 г, самок — на 2,6–4,1 г.

На протяжении всего наблюдения показатели массы тела в группах с введением комбинированного препарата и препарата сравнения были сопоставимы с группой плацебо и группой контроля интактных мышей и достоверно не различались между собой ( $p < 0,05$ ). Под влиянием комбинированного препарата, введенного через 6 ч после инфицирования штаммами вируса бешенства, масса тела к 30 сут эксперимента достоверно ( $p < 0,001$ ) увеличилась по отношению к начальным значениям (0 сут) у инфицированных самцов на 5,1–6,0 г, у самок — на 3,8–4,4 г. При введении комбинированного препарата через 24 ч прирост массы тела составил у самцов 4,9–5,9 г, у самок — 4,0–4,4 г. Наблюдаемое увеличение массы тела мышей в группах, где применяли комбинированный препарат и препарат сравнения, свидетельствует об отсутствии поражающего действия вируса на организм вследствие его нейтрализации в воротах инфекции.

Согласно данным литературы [23], при оценке эффективности инактивированных вакцин против бешенства снижение массы тела инфицированных мышей более 15% по сравнению с интактным контролем считается значимым параметром наряду с уменьшением температуры тела и наличием неврологических признаков. В проведенном исследовании такое снижение массы тела отмечалось только в группах контроля дозы вируса. На 14 сут у мышей групп контроля дозы вируса бешенства всех штаммов регистрировали достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение массы тела по сравнению с контрольными группами (интактный контроль и плацебо). Важно отметить, что на 7 сут у мышей в группах контроля дозы вируса бешенства всех штаммов значение данного

<sup>9</sup> <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-376-388-fig-s1>

показателя было сопоставимым по сравнению с группами, где применяли комбинированный препарат и препарат сравнения. На 21 сут масса самцов мышей группы контроля дозы вируса, штамм Россия/Самара/2018, снизилась на 32,4% по сравнению с начальным значением, а по сравнению с группой интактного контроля на 9,4 г, или на 97,9% ( $p < 0,001$ ). Наблюдаемая динамика снижения массы тела характерна для заболевших бешенством животных [24, 25].

**Влияние комбинированного препарата на показатели средней продолжительности жизни и клинического проявления инфекции у мышей BALB/c.**

Применение комбинированного препарата и препарата сравнения через 6 или 24 ч после инфицирования вирусом бешенства приводило к достоверному ( $p < 0,001$ ) повышению показателей СПЖ мышей по сравнению с группами контроля дозы вируса (табл. 2). Показатель СПЖ у самцов мышей в группах контроля дозы вируса был меньше по сравнению с показателем в группах с введением через 6 ч комбинированного препарата на 11,7–18,4 сут в зависимости от штамма, у самок — на 12,4–17,1 сут. При введении комбинированного препарата через 24 ч различия показателя СПЖ относительно групп контроля дозы вируса составляли — для самцов 10,9–17,5 сут, для самок 12,4–18,9 сут.

Во всех группах контроля дозы вируса бешенства (штамм 777-М, Россия/Самара/2018, RABV/Russia/SP48SolMak/2020, CVS) летальность составила 100%. Специфичность гибели животных подтверждена ОТ-ПЦР-РВ. Клинические признаки у заболевших мышей включали отсутствие аппетита, адинамию, учащенное дыхание, тремор, позу «сгорбленная спина», парезы и параличи. В единичных случаях гибели мышей в опытных группах с введением комбинированного препарата и препарата сравнения выявлено недостоверное увеличение продолжительности клинического и инкубационного периодов по сравнению с группами контроля дозы вируса. При этом характер клинических признаков заболевания не отличался. При клиническом осмотре незаболевших мышей в группах с введением комбинированного препарата и препарата сравнения установлено хорошее клиническое состояние животных с сохранением всех физиологических функций в норме: упитанность хорошая, волосяной покров блестящий, слизистые оболочки бледно-розового цвета, поведенческие реакции соответствуют физиологической норме, дыхание свободное, аппетит нормальный, дефекация и мочеиспускание свободное.

Оценка проявлений клинических признаков рабической инфекции у самцов мышей после введения комбинированного препарата через 6 или 24 ч после инфицирования показала, что показатель защиты составил 90–100% в зависимости от штамма вируса, а при применении препарата сравнения — 85–100%. У самок мышей после введения комбинированного препарата через 6 ч после инфицирования показатель защиты от проявления клинических признаков в отношении штаммов вируса составил 100%, кроме штамма CVS (90%), а при введении препарата через 24 ч — 96–100%. При введении препарата сравнения самкам мышей через 6 или 24 ч после инфицирования защита от проявления клинических признаков составила 85–100% в зависимости от штамма вируса.

Таким образом, применение комбинированного препарата на основе докаравимаба и миромавимаба и препарата сравнения обеспечивали достоверно ( $p < 0,001$ ) высокие показатели СПЖ и защиты от проявления клинических признаков заболевания у инфицированных мышей по сравнению с группами контроля дозы вируса бешенства. Не было выявлено статистически значимых различий по показателю СПЖ в группах самцов и самок мышей при применении комбинированного препарата и препарата сравнения.

**Защитная эффективность комбинированного препарата в отношении вируса бешенства.**

Комбинированный препарат на основе докаравимаба и миромавимаба, введенный в/м через 6 ч после инфицирования вирусом бешенства (штаммы 777-М, Россия/Самара/2018, RABV/Russia/SP48SolMak/2020, CVS), обеспечивал защиту от гибели 90–100% самцов и самок мышей BALB/c (табл. 3). Препарат сравнения при тех же условиях показал защитную эффективность на уровне 85–100% у самцов и 100% у самок мышей.

Комбинированный препарат, введенный в/м через 24 ч после инфицирования вирусом бешенства (табл. 4), продемонстрировал защитную эффективность на уровне 90–100% для самцов и 96–100% для самок мышей. Препарат сравнения при тех же условиях обеспечивал защиту от гибели 85–100% самцов и самок мышей.

Таким образом, установлено, что комбинированный препарат на основе докаравимаба и миромавимаба обеспечивал высокую защитную эффективность у инфицированных вирусом бешенства мышей. По уровню защиты изучаемый препарат был сопоставим с препаратом гуманизированных МкАТ на основе замеровимаба и мазорелвимаба — SYN023 (Synermore



**Таблица 2.** Средняя продолжительность жизни (СПЖ) мышей BALB/c после инфицирования вирусом бешенства и внутримышечного введения через 6 или 24 ч комбинированного препарата на основе антирабических моноклональных антител докаравимаба и миромавимаба и препарата сравнения (Ребинолин)

**Table 2.** The average life span of BALB/c mice after rabies virus injection and intramuscular administration of a combined preparation based on rabies monoclonal antibodies docaravimab and miromavimab and a comparison drug (Rebinolin) after 6 or 24 hours

Группа <i>Group</i>	Штамм <i>Strain</i>	СПЖ мышей после введения препарата через 6 ч после инфицирования, сут, $\bar{X} \pm \delta_x$ <i>The average life span at drug admin- istration after 6 h infection, days, <math>\bar{X} \pm \delta_x</math></i>		СПЖ мышей после введения препарата через 24 ч после инфицирования, сут, $\bar{X} \pm \delta_x$ <i>The average life span at drug adminis- tration after 24 h infection, days, <math>\bar{X} \pm \delta_x</math></i>	
		Самцы <i>Males</i>	Самки <i>Females</i>	Самцы <i>Males</i>	Самки <i>Females</i>
Комбини- рованный препарат <i>Combined preparation</i>	777-M	28,3±1,2	30,0±0,0	30,0±0,0	30,0±0,0
	Россия/Самара/2018 <i>Russia/Samara/2018</i>	29,3±0,8	30,0±0,0	28,5±1,1	30,0±0,0
	RABV/Russia/SP48SolMak/2020	29,1±1,0	30,0±0,0	28,4±1,1	29,2±0,9
	CVS	30,0±0,0	28,2±1,3	29,1±1,0	30,0±0,0
Препарат сравнения <i>Comparator drug</i>	777-M	30,0±0,0	30,0±0,0	30,0±0,0	30,0±0,0
	Россия/Самара/2018 <i>Russia/Samara/2018</i>	29,6±0,4	30,0±0,0	28,6±1,0	28,5±1,1
	RABV/Russia/SP48SolMak/2020	28,5±1,1	30,0±0,0	27,7±1,4	27,1±1,7
	CVS	27,8±1,6	30,0±0,0	27,0±1,7	26,9±1,7
Плацебо <i>Placebo</i>	–	30,0±0,0	30,0±0,0	30,0±0,0	30,0±0,0
		СПЖ мышей контрольных групп, сут, $\bar{X} \pm \delta_x$ <i>The average life span, days, <math>\bar{X} \pm \delta_x</math></i>			
Контроль дозы вируса <i>Virus dose control</i>	777-M	15,3±0,7 (самцы / <i>males</i> ) 15,2±0,8 (самки / <i>females</i> )			
	Россия/Самара/2018 <i>Russia/Samara/2018</i>	17,6±1,0 (самцы / <i>males</i> ) 17,6±0,9 (самки / <i>females</i> )			
	RABV/Russia/SP48SolMak/2020	12,9±0,7 (самцы / <i>males</i> ) 13,4±0,7 (самки / <i>females</i> )			
	CVS	11,6±0,5 (самцы / <i>males</i> ) 11,1±0,7 (самки / <i>females</i> )			
Интактный контроль <i>Intact control</i>	–	30,0±0,0 (самцы / <i>males</i> ) 30,0±0,0 (самки / <i>females</i> )			

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

*Примечание.* Данные представлены в виде среднего ± ошибка репрезентативности ( $\bar{X} \pm \delta_x$ ); «–» не применимо.

*Note.* The results are presented as the average ± sampling error ( $\bar{X} \pm \delta_x$ ); –, not applicable.

Biologics Co., Ltd, Китай), исследованным на модели сирийских хомяков и собаках породы бигль при заражении штаммами вируса бешенства, циркулирующими в Северной Америке и Китае [7, 26]. Полученные результаты подтверждают перспективность использования современных препаратов на основе МкАТ для ПЭП бешенства в Российской Федерации.

## ВЫВОДЫ

1. Введение комбинированного препарата на основе антирабических МкАТ докаравима-

ба и миромавимаба приводило к достоверному увеличению массы тела, средней продолжительности жизни и защите от клинических проявлений бешенства у инфицированных мышей BALB/c по сравнению с группами контроля дозы вируса.

2. Комбинированный препарат продемонстрировал высокую защитную эффективность против актуальных для Российской Федерации уличных штаммов классического вируса бешенства. Внутримышечное введение препарата мышам через 6 ч после инфицирова-

**Таблица 3.** Защитная эффективность комбинированного препарата на основе антирабических моноклональных антител докаравимаба и миромавимаба и препарата сравнения (Ребинолин), введенных внутримышечно через 6 ч после инфицирования вирусом бешенства, у самцов и самок мышей BALB/c

**Table 3.** Protective efficacy of a combined preparation based on anti-rabies monoclonal antibodies docaravimab and miromavimab and a comparator drug (Rebinolin) administered intramuscularly 6 hours after rabies virus infection in male and female BALB/c mice

Используемый материал <i>Material used</i>	Штамм <i>Strain</i>	Показатели <i>Parameters</i>					
		Частота гибели <i>Death incidence</i>		Гибель, %* <i>Death, %*</i>		Защита от гибели, %* <i>Death protection, %*</i>	
		Самцы <i>Males</i>	Самки <i>Females</i>	Самцы <i>Males</i>	Самки <i>Females</i>	Самцы <i>Males</i>	Самки <i>Females</i>
Комбинированный препарат <i>Combined preparation</i>	777-M	2/20	0/20	10±7 (1–32)	0±5 (0–17)	90±7 (68–99)	100±5 (83–100)
	Россия/Самара/2018 <i>Russia/Samara/2018</i>	1/20	0/20	5±5 (0–24)	0±5 (0–17)	96±5 (75–100)	100±5 (83–100)
	RABV/Russia/SP48SolMak/2020	1/20	0/20	5±5 (0–24)	0±5 (0–17)	96±5 (75–100)	100±5 (83–100)
	CVS	0/20	2/20	0±5 (0–17)	10±7 (1–32)	100±5 (83–100)	90±7 (68–99)
Препарат сравнения <i>Comparator</i>	777-M	0/20	0/20	0±5 (0–17)	0±5 (0–17)	100±5 (83–100)	100±5 (83–100)
	Россия/Самара/2018 <i>Russia/Samara/2018</i>	1/20	0/20	5±5 (0–24)	0±5 (0–17)	96±5 (75–100)	100±5 (83–100)
	RABV/Russia/SP48SolMak/2020	3/20	0/20	15±8 (3–40)	0±5 (0–17)	85±8 (62–97)	100±5 (83–100)
	CVS	2/20	0/20	10±7 (1–32)	0±5 (0–17)	90±7 (68–99)	100±5 (83–100)
Контроль дозы вируса <i>Virus (dose control)</i>	777-M	20/20	20/20	100±5 (83–100)	100±5 (83–100)	0±5 (0–17)	0±5 (0–17)
	Россия/Самара/2018 <i>Russia/Samara/2018</i>	20/20	20/20	100±5 (83–100)	100±5 (83–100)	0±5 (0–17)	0±5 (0–17)
	RABV/Russia/SP48SolMak/2020	20/20	20/20	100±5 (83–100)	100±5 (83–100)	0±5 (0–17)	0±5 (0–17)
	CVS	20/20	20/20	100±5 (83–100)	100±5 (83–100)	0±5 (0–17)	0±5 (0–17)

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. \* в скобках указан 95% доверительный интервал.

Note. \*, values in parentheses represent the 95% confidence intervals.

**Таблица 4.** Защитная эффективность комбинированного препарата на основе антирабических моноклональных антител докаравимаба и миромавимаба и препарата сравнения (Ребинолин), введенных внутримышечно через 24 ч после инфицирования вирусом бешенства, у самцов и самок мышей BALB/c

**Table 4.** Protective efficacy of a combined preparation based on rabies monoclonal antibodies docaravimab and miromavimab and a comparator drug (Rebinolin) administered intramuscularly 24 hours after rabies virus infection in male and female BALB/c mice

Используемый материал <i>Material used</i>	Штамм <i>Strain</i>	Показатели <i>Parameters</i>					
		Частота гибели <i>Death incidence</i>		Гибель, %* <i>Death, %*</i>		Защита от гибели, %* <i>Death protection, %*</i>	
		Самцы <i>Males</i>	Самки <i>Females</i>	Самцы <i>Males</i>	Самки <i>Females</i>	Самцы <i>Males</i>	Самки <i>Females</i>
Комбинированный препарат <i>Combined preparation</i>	777-M	0/20	0/20	0±5 (0–17)	0±5 (0–17)	100±5 (83–100)	100±5 (83–100)
	Россия/Самара/2018 <i>Russia/Samara/2018</i>	2/20	0/20	10±7 (1–32)	0±5 (0–17)	90±7 (68–99)	100±5 (83–100)

Продолжение таблицы 4  
Table 4 (continued)

Используемый материал Material used	Штамм Strain	Показатели Parameters					
		Частота гибели Death incidence		Гибель, %* Death, %*		Защита от гибели, %* Death protection, %*	
		Самцы Males	Самки Females	Самцы Males	Самки Females	Самцы Males	Самки Females
Комбинированный препарат Combined preparation	RABV/Russia/SP48SolMak/2020	2/20	1/20	10±7 (1–32)	5±5 (0–24)	90±7 (68–99)	96±5 (75–100)
	CVS	1/20	0/20	5±5 (0–24)	0±5 (0–17)	96±5 (75–100)	100±5 (83–100)
Препарат сравнения Comparator drug	777-M	0/20	0/20	0±5 (0–17)	0±5 (0–17)	100±5 (83–100)	100±5 (83–100)
	Россия/Самара/2018 Russia/Samara/2018	2/20	2/20	10±7 (1–32)	10±7 (1–32)	90±7 (68–99)	90±7 (68–99)
	RABV/Russia/SP48SolMak/2020	3/20	3/20	15±8 (3–40)	15±8 (3–40)	85±8 (62–97)	85±8 (62–97)
	CVS	3/20	3/20	15±8 (3–40)	15±8 (3–40)	85±8 (62–97)	85±8 (62–97)
Контроль дозы вируса Virus (dose control)	777-M	20/20	20/20	100±5 (83–100)	100±5 (83–100)	0±5 (0–17)	0±5 (0–17)
	Россия/Самара/2018 Russia/Samara/2018	20/20	20/20	100±5 (83–100)	100±5 (83–100)	0±5 (0–17)	0±5 (0–17)
	RABV/Russia/SP48SolMak/2020	20/20	20/20	100±5 (83–100)	100±5 (83–100)	0±5 (0–17)	0±5 (0–17)
	CVS	20/20	20/20	100±5 (83–100)	100±5 (83–100)	0±5 (0–17)	0±5 (0–17)

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. \* в скобках указан 95% доверительный интервал.  
Note. \*, values in parentheses represent the 95% confidence intervals.

- ния вирусом (штаммы 777-M, Россия/Самара/2018, RABV/Russia/SP48SolMak/2020, CVS) обеспечивало защиту от гибели 90–100% самцов и самок мышей, а через 24 ч – 90–100% самцов и 96–100% самок.

3. По защитной эффективности комбинированный препарат не уступал препарату сравне-
- ния Ребинолину (иммуноглобулин антирабический).

4. Полученные результаты позволяют рекомендовать комбинированный препарат антирабических МкАТ докаравимаба и миромавимаба для его дальнейших доклинических и клинических исследований.

Литература/References

1. Снегирева ИИ, Романов БК, Озерецковский НА. Без- опасность применения препаратов крови по данным пострегистрационного мониторинга. *Успехи современного естествознания*. 2015;(5):146–51. Snegireva II, Romanov BK, Ozeretskovsky NA. Safety of blood products according to post-marketing monitoring data. *Advances in Current Natural Sciences*. 2015;(5):146–51 (In Russ.). EDN: [UCMJJH](#)

2. Ilina EN, Larina MV, Aliev TK, et al. Recombinant monoclonal antibodies for rabies post-exposure prophylaxis. *Biochemistry (Moscow)*. 2018;83(1):1–12. <https://doi.org/10.1134/S0006297918010017>

3. Борисевич ИВ, Воробьева МС, Гайдерова ЛА и др. Медицинские иммунобиологические препараты. Справочник. Т. 1. Вакцины. М.: Гелла-принт; 2010. Borisevich IV, Vorobieva MS, Gayderova LA, et al. Medical immunobiological preparations. Handbook. V. 1. Vaccines. Moscow: Gella-print; 2010 (In Russ.). EDN: [QLXPMR](#)

4. Генералов СВ, Абрамова ЕГ, Гаврилова ЮК. Биоэтиче- ские аспекты совершенствования производства анти- рабического иммуноглобулина в России. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2020;20(2):89–96. Generalov SV, Abramova EG, GavriloVA YuK. Bioethical aspects of improving the production of rabies immuno- globulin in Russia. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2020;20(2):89–96 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-2-89-96>

5. Katz ISS, Guedes F, Fernandes ER, Silva SR. Immuno- logical aspects of rabies: A literature review. *Arch Virol*. 2017;162(11):3251–68. <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3484-0>

6. Zorzan M, Castellán M, Gasparotto M, et al. Antiviral mechanisms of two broad-spectrum monoclonal anti- bodies for rabies prophylaxis and therapy. *Front Immunol*. 2023;14:1186063:13p. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1186063>

7. Fan L, Zhang L, Li J, Zhu F. Advances in the progress of monoclonal antibodies for rabies. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18(1):2026713. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2026713>
8. Ruifeng C, Hu L, Wuyang Z, et al. Expert consensus on the clinical application of ormutivimab injection for use against the rabies virus. *Expert Opin Drug Saf*. 2024;23(6):755–62. <https://doi.org/10.1080/14740338.2023.2233411>
9. Yin Y, Min J, Yufeng L, et al. The safety, pharmacokinetics and neutralizing activity of recombinant human anti-rabies monoclonal anti-rabies monoclonal antibody NM57 injection (rhRIG, Ormutivimab) in combination with rabies vaccination in Chinese healthy adults: A phase Ib randomized, double-blind, parallel-controlled clinical study. *Travel Med Infect Dis*. 2025;63:102792. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2024.102792>
10. Xiaoqiang L, Yufeng L, Jingyu L, et al. Comparing recombinant human rabies monoclonal antibody (ormutivimab) with human rabies immunoglobulin (HRIG) for postexposure prophylaxis: A phase III, randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Int J Infect Dis*. 2023;134:53–62. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.05.017>
11. Kansagra K, Parmar D, Mendiratta SK, et al. A phase 3, randomized, open-label, noninferiority trial evaluating anti-rabies monoclonal antibody cocktail (Twinrab™) against Human Rabies Immunoglobulin (HRIG). *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):e2722–e2728. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa779>
12. Agarwal A, Mohan A, Dutta T, et al. Safety assessment of the world's first novel cocktail of two monoclonal antibodies in WHO category-III animal-bite patients. *J Family Med Prim Care*. 2024;13(10):4493–8. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_377\\_24](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_377_24)
13. Ашмарин ИП, Воробьев АА. *Статистические методы в микробиологических исследованиях*. Ленинград: Медгиз; 1962. Ashmarin IP, Vorobiev AA. *Statistical methods in microbiological research*. Leningrad: Medgiz; 1962 (In Russ.).
14. Генес ВС. *Некоторые простые методы кибернетической обработки данных диагностических и физиологических исследований*. М.: Наука; 1967. Genes VS. *Some simple methods for cybernetic processing of data from diagnostic and physiological studies*. Moscow: Nauka; 1967 (In Russ.).
15. Петри А, Сэбин К. *Наглядная медицинская статистика*. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2021. Petrie A, Sabin C. *Medical statistics at a glance*. Moscow: GEOTAR Media; 2021.
16. Груздев КН, Недосеков ВВ. *Бешенство животных*. М.: Аквариум ЛТД; 2001. Gruzdev KN, Nedosekov VV. *Animal rabies*. Moscow: Aquarium Ltd.; 2001 (In Russ.).
17. Груздев КН, Метлин АЕ. *Бешенство животных*. Владимир: ВНИИЗЖ; 2019. Gruzdev KN, Metlin AE. *Animal rabies*. Vladimir: VNIIZG; 2019 (In Russ.).
18. Сафаров РК, Джмухадзе ВА. Штамм Rabies virus №777-М, используемый для контроля иммуногенной активности антирабических вакцин. Патент. Государственный комитет СССР по делам изобретений и открытий, бюллетень № 8; 28.02.1982. Safarov RK, Dzhmukhadze VA. Rabies virus strain No. 777-M, used to control the immunogenic activity of rabies vaccines. Patent. USSR State Committee for Inventions and Discoveries, Bulletin No. 8; 28.02.1982.
19. Грибенча СВ, Селимов МА, Грибанова ЛЯ, Джмухадзе ВА. Изучение штаммов вируса бешенства, циркулирующих в природе. *Вопросы вирусологии*. 1974;(6):700–4. Gribencha SV, Selimov MA, Gribanova LA, Dzhmukhadze VA. The study of rabies virus strains circulating in nature. *Problems of Virology*. 1974;(6):700–4 (In Russ.).
20. Селимов МА. *Бешенство*. М.: Медицина; 1978. Selimov MA. *Rabies*. Moscow: Meditsina; 1978 (In Russ.).
21. *Бешенство*. Сборник трудов Всесоюзной научной конференции. М.: Бюро научной информации; 1962. *Rabies. Proceedings of the All-Union Scientific Conference*. Moscow: Bureau of Scientific Information; 1962 (In Russ.).
22. Madhusudana SN, Ashwin BY, Sudarshan S. Feasibility of reducing rabies immunization against rabies: Results of *in vitro* and *in vivo* studies. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(9):1914–7. <https://doi.org/10.4161/hv.25431>
23. Takayama-Ito M, Lim CK, Nakamichi K, et al. Reduction of animal suffering in rabies vaccine potency testing by introduction of humane endpoints. *Biologicals*. 2017;46:38–45. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2016.12.007>
24. Healy DM, Brookes SM, Banyard AC, et al. Pathobiology of rabies virus and the European bat lyssaviruses in experimentally infected mice. *Virus Res*. 2013;172(1–2):46–53. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2012.12.011>
25. Mesquita LP, Martins Gamon TH, Campusano Cuevas SE, et al. A rabies virus vampire bat variant shows increased neuroinvasiveness in mice when compared to a carnivore variant. *Arch Virol*. 2017;162(12):3671–9. <https://doi.org/10.1007/s00709-017-3530-y>
26. Chao TY, Zhang SF, Chen L, et al. *In vivo* efficacy of SYN023, an anti-rabies monoclonal antibody cocktail, in post-exposure prophylaxis animal models. *Trop Med Infect Dis*. 2020;5(1):31. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed5010031>

**Дополнительная информация.** На сайте журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» размещен рисунок S1.

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-376-388-fig-s1>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **С.В. Борисевич** — концепция и дизайн исследования, критический анализ и доработка текста рукописи; **В.В. Рубцов** — дизайн исследования, проведение экспериментальной работы (формирование групп животных, приготовление вируссодержащей суспензии, инфицирование мышей и введение им препаратов, взвешивание и клинический осмотр животных, вскрытие павших мышей, патологоанатомическое исследование), сбор данных, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста рукописи; **М.Н. Пистов** — проведение экспериментальной работы (формирование групп животных, приготовление вируссодержащей суспензии, инфицирование мышей и введение им препаратов, взвешивание и клинический осмотр животных, вскрытие павших мышей, па-

**Additional information.** Figure S1 is published on the website of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*.

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-376-388-fig-s1>

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **S.V. Borisевич** developed study concept and design, critically analysed and revised the manuscript text. **V.V. Rubtsov** developed study design, conducted the experiments (animal group formation, preparation of the virus-containing suspension, infection of mice and drug administration, animal weighing and clinical observation, necropsy of dead mice, and pathological examination), collected, analysed, interpreted the study results, and drafted the manuscript. **M.N. Pistov** significantly contributed to the experimental work (animal group formation, preparation of the virus-containing suspension, infection of mice and drug administration, animal weighing and clinical observation, necropsy of dead mice, and pathological examination), collected, analysed, and interpreted study results. **S.Ya. Loginova** performed statistical analysis and



тологоанатомическое исследование), сбор данных, анализ и интерпретация результатов исследования; **С.Я. Логинова** — статистический анализ и критическое обсуждение текста рукописи; **В.Т. Кротков** — критическое обсуждение текста рукописи, формулировка выводов; **Р.В. Сахаров** — проведение экспериментальной работы (формирование групп животных, инфицирование мышей и введение им препаратов, клинический осмотр животных), обработка результатов исследования; **Д.А. Кузнецов** — проведение экспериментальной работы (клинический осмотр животных, взвешивание и кормление животных), обработка результатов исследования, подготовка иллюстраций; **Т.Е. Сизикова** — проведение ОТ-ПЦР-РВ, сбор данных и анализ результатов исследования; **С.В. Савенко** — работа с лабораторными животными, оформление и перевод разделов рукописи; **К.И. Яновская** — обработка результатов исследования; **А.В. Овчинников** — статистический анализ данных, дизайн и оформление таблиц, доработка текста рукописи; **А.Н. Миронов** — дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

**Соответствие принципам этики.** Исследование было одобрено на заседании биоэтической комиссии ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России (протокол № 16 от 04.03.2024).

critically discussed the manuscript. **V.T. Krotkov** critically discussed the manuscript and formulated conclusions. **R.V. Sakharov** conducted the experiments (animal group formation, infection of mice and drug administration, clinical observation) and collected study results. **D.A. Kuznetsov** conducted the experiments (clinical examination, weighing, and feeding of the animals), collected study results, and created figures. **T.E. Sizikova** conducted RT-PCR-RV, collected and analysed the results. **S.V. Savenko** worked with laboratory animals, developed and translated manuscript sections. **K.I. Yanovskaya** processed study results. **A.V. Ovchinnikov** performed statistical data analysis, designed and formatted tables, and revised the manuscript. **A.N. Mironov** designed the study and approved the final manuscript for publication. **Ethics approval.** The Bioethics Committee of 48<sup>th</sup> Central Scientific Research Institute approved the study (Meeting Minutes No. 16 of 4 March 2024).

## Об авторах / Authors

**Борисевич Сергей Владимирович**, д-р биол. наук, проф., академик РАН / **Sergey V. Borisevich**, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Acad. RAS

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6742-3919>

**Рубцов Владимир Васильевич**, канд. вет. наук / **Vladimir V. Rubtsov**, Cand. Sci. (Vet.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4387-0367>

**Писцов Михаил Николаевич**, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. / **Mikhail N. Pistsov**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Res.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-9224>

**Логинова Светлана Яковлевна**, д-р биол. наук / **Svetlana Ya. Loginova**, Dr. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6732-8404>

**Кротков Виктор Тимофеевич**, д-р биол. наук, ст. науч. сотр. / **Viktor T. Krotkov**, Dr. Sci. (Biol.), Senior Res.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7674-2321>

**Сахаров Роман Владимирович** / **Roman V. Sakharov**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6155-1365>

**Кузнецов Денис Анатольевич** / **Denis A. Kuznetsov**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1647-5783>

**Сизикова Татьяна Евгеньевна**, канд. биол. наук / **Tatiana E. Sizikova**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1817-0126>

**Савенко Сергей Вадимович**, канд. мед. наук / **Sergey V. Savenko**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5175-916X>

**Яновская Кристина Ивановна** / **Kristina I. Yanovskaya**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0599-4896>

**Овчинников Александр Викторович**, канд. техн. наук, ст. науч. сотр. / **Aleksander V. Ovchinnikov**, Cand. Sci. (Tech.), Senior Res.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2309-3572>

**Миронов Александр Николаевич**, д-р мед. наук, проф. / **Alexander N. Mironov**, Dr. Sci. (Med.), Prof.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2969-2402>

Поступила 07.05.2025

После доработки 23.10.2025

Принята к публикации 12.12.2025

Received 7 May 2025

Revised 23 October 2025

Accepted 12 December 2025