

Таранов Д.С., Булатов Е.А.,
Жугунисов К.Д., Ершебулов З.Д.,
Кондибаева Ж.Б., Аманова Ж.Т.,
Абдураимов Е.О., Хайруллин Б.М.

Научно-исследовательский ин-
ститут проблем биологической
безопасности,
Казахстан, пгт. Гвардейский

**Производственные испытания
иммуногенной активности
инактивированной вакцины
против вируса бешенства
животных**

Taranov D.S., Bulatov, Ye.A.,
Zhugunisov K.D., Yershebulov Z.D.,
Kondibaeva Zh.B, Amanova Zh.T.,
Abduraimov Ye.O, Khirullin B.M.

Research Institute for Biological Safety
Problems, Kazakhstan, Gvardeiskiy

**Field trial of an inactivated
animal rabies vaccine
immunogenicity**

Таранов Д.С., Булатов Е.А.,
Жүгінісов Қ.Д., Ершебулов З.Д.,
Қондыбаева Ж.Б., Аманова Ж.Т.,
Абдураимов Е.О., Хайруллин Б.М.

Биологиялық қауіпсіздік
проблемаларының ғылыми-зерттеу
институты, Қазақстан,
Гвардейский қ.у.к.

**Жануарлардың құтырық
вирусына қарсы инактивтелген
вакцинаның иммуногендік
белсенділігін өндірістік
жағдайда сынау**

В данной работе представлены результаты проведения производственных испытаний иммуногенной активности инактивированной вакцины против вируса бешенства, разработанной в НИИПББ на сельскохозяйственных и домашних животных. Данная вакцина приготовлена из культурального штамма VRC-RZ2, выращенного в перевиваемой культуре клеток ВНК-21, инактивированной β -пропиолактоном с добавлением адьюванта геля гидроксида алюминия. Исследования проведены в условиях двух крестьянских хозяйств Алматинской и Акмолинской областей Республики Казахстан. После вакцинации на 28 сут. сыворотки крови взятых от вакцинированных животных проверяли в реакции нейтрализации на белых мышах. В результате проведенных исследований испытываемая вакцина являлась иммуногенной для сельскохозяйственных и домашних животных при этом индуцировала образование у вакцинированных животных ВНА в титрах не менее 3 log₂. Данный титр ВНА соответствует международным стандартам, предъявляемым Европейской Фармакопеей при разработке вакцин против вируса бешенства. На всем протяжении испытания вакцины общее состояние животных было удовлетворительное, потеря аппетита, угнетенное состояние, вялость, слюнотечение не отмечены. Таким образом, данная вакцина успешно прошла производственные испытания по определению иммуногенности на домашних и сельскохозяйственных животных, а также была зарегистрирована в реестре ветеринарных препаратов РК.

Ключевые слова: бешенство, вакцина, иммуногенность, вируснейтрализующие антитела, производственные испытания.

This paper presents the results of production testing immunogenicity of inactivated rabies virus vaccine developed in RIBSP agricultural and domestic animals. The inactivated rabies vaccine was prepared from the «VRC-RZ2» vaccine strain grown in ВНК-21 culture cells, inactivated with β -propiolactone and adding aluminum hydroxide gel adjuvant. This work was conducted under the two farms of Almaty and Akmola oblasts of Kazakhstan. After 28 days of vaccination on serum of vaccinated animals was tested by neutralization with white mice. The studies under test vaccine was immunogenic for farm and domestic animals with induced formation of the vaccinated animals in the VNA titres of at least 3 log₂. This VNA titer corresponds to the international standards required by the European Pharmacopoeia in the development of the rabies vaccines. Throughout the test the vaccine general condition of the animals was satisfactory, loss of appetite, depression, lethargy, excessive salivation were observed. Thus, the vaccine successfully passed production tests to determine the immunogenicity on domestic and farm animals, and was registered on the register of Kazakhstan veterinary preparations.

Key words: rabies, vaccine, immunogenicity, virus-neutralizing antibody, production tests.

Мақалада Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ғылыми-зерттеу институтында жасалған құтырыққа қарсы инактивтелген вакцинаның иммуногендік белсенділігін ауылшаруашылығы және үй жануарларында өндірістік жағдайда сынаудың нәтижелері көрсетілген. Аталған вакцина ВНК-21 тұрақты жасуша өсіндісінде өсіріліп, β -пропиолактонды қолдану арқылы инактивтеліп, алюминий гидрототығы қосылған құтырық вирусының «VRC-RZ2» штамынан әзірленген. Зерттеу жұмысы Алматы облысы мен Ақмола облысының 2 шаруа қожалығында жүргізілді. Жануарларға вакцина егілгеннен кейін 28 тәулік өткенде олардан алынған қан сарысуын зертханалық ақ тышқандарға бейтараптау реакциясын қою арқылы тексерілді. Зерттеу нәтижесінде аталған вакцина ауылшаруашылығы және үй жануарлары үшін иммуногенді болып, антидене титрі 3 log₂ кем болмады. Бұл көрсетілген антидене титрі Еуропалық фармакопееяның құтырыққа қарсы вакцина дайындау кезінде қойған халықаралық стандартына сәйкес келеді. Вакцинаны тексеру кезінде жануарлардың жалпы жағдайы қанағаттанарлық, тәбеті қалыпты болды және шаршау, әлсіздік, шамадан тыс сілекей ағу белгілері байқалмады. Сонымен, аталған вакцина иммуногендік белсенділігі бойынша ауылшаруашылық және үй жануарларында өндірістік сынақтан табысты өтіп, нәтижесінде ҚР ветеринариялық препараттар реестріне тіркелді.

Түйін сөздер: құтырық, вакцина, иммуногенділік, вирусбейтараптаушы антидене, өндірістік сынақ.

**ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ
ИСПЫТАНИЯ
ИММУНОГЕННОЙ
АКТИВНОСТИ
ИНАКТИВИРОВАННОЙ
ВАКЦИНЫ ПРОТИВ
ВИРУСА БЕШЕНСТВА
ЖИВОТНЫХ**

Введение

В настоящее время бешенство человека и животных стало актуальной проблемой для многих стран мира и, в том числе, для нашего государства. Создание стабильного благополучия на территории Республики Казахстан по особо опасным инфекциям и обеспечение биологической безопасности является важной задачей для улучшения социально-экономической обстановки и укрепления национальной безопасности. По данным ВОЗ, ежегодно в мире число укушенных животными, подозрительными на бешенство, достигает полутора миллионов человек, почти тысяча из них на разных континентах умирает от этой опасной инфекции [1].

Из диких животных чаще всего заражаются плотоядные – лисицы, волки, шакалы, корсаки, песцы, енотовидные собаки, грызуны и летучие мыши. Из домашних – собаки и кошки, иногда КРС, лошади. Осень, зима, а также ранняя весна – наиболее благоприятные сезоны распространения вируса бешенства. У всех животных, за исключением собак, преобладает тихая (паралитическая) форма течения болезни, при которой клинические признаки слабо выражены. Такие животные особенно опасны как источники заражения.

К сожалению, бешенство по-прежнему остаётся трудно прогнозируемым заболеванием, меры профилактики и борьбы с ним весьма сложны. Специалисты рекомендуют, прежде всего, вести отлов безнадзорных собак и кошек, а с помощью охотников максимально сокращать количество лисиц [1].

Бешенство входит в пятёрку инфекционных болезней, общих для человека и животных, наносящих наибольший экономический ущерб, который складывается из потерь в результате падежа животных, затрат на проведение карантинных и профилактических мероприятий, на отлов бродячих собак и кошек, регулирование численности диких хищников, а также на проведение диагностических исследований [2, 3].

Одной из причин роста заболеваемости является недостаточная эффективность мер борьбы с бешенством, которые включают в себя диагностику болезни и профилактическую иммунизацию животных. Для специфической профилактики

бешенства применяются как живые, так и инактивированные вакцины. При выборе вакцины, предназначенной для иммунизации животных, важное значения имеет безопасность вакцины и напряженность иммунитета [4-9].

Следует отметить, что профилактика бешенства с использованием инактивированной вакцины, обладает рядом преимуществ по сравнению с живой ослабленной вакциной. Живая ослабленная вакцина из штамма Флери (LEP или НЕР) или SAD, широко используется для профилактической иммунизации домашних животных, тем не менее, имели место задокументированные случаи возникновения бешенства у вакцинированных живой вакциной животных [10-12].

Долгое время на всей территории СССР применяли жидкую антирабическую вакцину АЗВИ, разработанную в Казахстане (Бучнев К.М., Росляков А.А., Квасов И.Л., Седов В.А.), ко всем видам животных до 2000 года. Данную вакцину изготавливали на основе тканевого вируса-фикс бешенства, пассируя его в мозге овец. Накопленные в литературе данные свидетельствуют о том, что вакцины, изготовленные на основе мозговой ткани животных, даже при условии полной инактивации инфекционности вируса, несут в себе возможность тяжелых поствакцинальных осложнений, связанных с наличием в мозге животных миелина. Недостатком изготовления таких вакцин из нервной ткани (мозга), было наличие в ней балластного белка часто вызывающего у привитых параличи или аллергические реакции, вплоть до аллергического шока [13]. Репродукция вируса в культурах клеток дала возможность свести до минимума количество балластных белков в вирусосодержащих суспензиях и изготавливать безвредные и высокоиммуногенные антирабические вакцины [14].

Штамм VRC-RZ2 вируса бешенства был получен путем перемежающих и последовательных пассажей на мышатах-сосунах и перевиваемой культуре клеток ВНК-21. Выделенный штамм вируса успешно культивировался в перевиваемой культуре клеток ВНК-21 при температуре $37,0 \pm 0,5$ °С, заражающей дозе $0,01$ МЛД₅₀/кл, с проявлением характерного цитопатического действия (ЦПД). Титр культуральных суспензий 12-20 последовательного пассажного уровня на культуре клеток ВНК-21 составил $6,00-6,50$ lg МЛД₅₀/0,03 см³, что сопоставимо с титрами других вакцинных штаммов вируса [15].

Исходя, из вышеизложенного, а также в виду неблагоприятия Республики по данной инфек-

ции была разработана жидкая антирабическая вакцина против бешенства животных, производство которой основано на современных биотехнологических методах: инфицированные вирусом бешенства (штамма VRC-RZ2) клетки перевиваемой линии ВНК-21, инактивированной β-пропиолактоном с добавлением адьюванта геля гидроокиси алюминия. Производственные испытания жидкой инактивированной вакцины, проведенные общепринятыми методами, показали – высокую иммуногенную активность. В отличие от зарубежных аналогов данная вакцина не содержала антибиотиков и токсичных консервантов. Отсутствие в составе сапонина дает возможность использовать препарат для широкого круга животных, в том числе целевых объектов [16].

В данной работе представлены результаты эффективности иммуногенной активности жидкой инактивированной вакцины против вируса бешенства из штамма VRC-RZ2.

Материалы и методы исследований

В процессе проведения исследований по изучению иммуногенной активности были использованы:

- инактивированная вакцина против бешенства животных (НИИПББ) из штамма VRC-RZ2, экспериментальная серия №2, контроль №2, изготовленная в НИИПББ 05.01.2015 года;
- референс штамм CVS вируса бешенства;
- лошади 6-24 мес возраста, 20 гол;
- КРС 6-24 мес возраста, 40 гол;
- овцы 3-24 мес возраста, 40 гол;
- собаки 3-12 мес возраста, 20 гол;
- кошки 3-24 мес возраста, 20 гол;
- мыши лабораторные, массой тела – 10-18 г. – 4400 гол.

Приготовление вакцины

Нативной вирусосодержащей расплодкой штамма VRC-RZ2 вируса бешенства инфицировали сосуды содержащие перевиваемую культуру клеток ВНК-21/c13 в дозе $0,1$ ТЦД₅₀/кл. Культивирование проводили при температуре $37,0 \pm 0,5$ °С в течение 70-72 ч. После чего сосуды с культурой клеток охлаждали при температуре – $40,0 \pm 1,0$ °С. Далее сосуды с вирусосодержащей суспензией размораживали и в вирусосодержащую суспензию вносили матричный раствор β-пропиолактона до конечной концентрации 1:4000, инкубировали суспензию при $37,0 \pm 0,5$ °С в течение 2 ч, с периодическим помешиванием суспензии каждые 10-15 мин.

Инактивированную вирусную суспензию переносили в реактор, где добавляли 10-15% по объему 6% геля гидроокиси алюминия, при постоянном перемешивании суспензии. Температура суспензии повышали до 27,0-30,0 °С и поддерживали на этом уровне 4-6 ч. Затем температуру вакцинной суспензии снижали до 4,0-8,0 °С и хранили еще 48-56 ч.

Готовую вакцину расфасовывали в стерильных условиях по 50 и 100 см³ в стерильные флаконы, которые затем закрывали резиновыми пробками и обкатывали металлическими колпачками.

Данная вакцина проходила внутренний контроль лабораторией «Контроль технологии и биопрепаратов» НИИПББ и лабораторией «Регистрационных испытаний, апробации ветеринарных препаратов» Национального референтного центра по ветеринарии (НРЦВ) (г. Астана, Казахстан) по следующим параметрам: определение внешнего вида, цвета, наличия посторонней примеси, плесени, трещин ампул; определение концентрации водородных ионов (рН); стерильности; определение контаминации микоплазмами; определение безвредности и авирулентности, а также иммуногенности.

Животные и их подготовка к опыту

Животных до проведения экспериментов выдерживали на карантине в течение 2-х недель с проведением дегельминтизации, термометрии, нумерации, клинического осмотра и исследованием сывороток крови на наличие вируснейтрализующих антител (ВНА) в реакции нейтрализации (РН). Содержание животных проводили согласно правилам, принятым в хозяйстве [17].

Определение иммунного фона у животных

До вакцинации определяется иммунный фон у животных на наличие антител к вирусу бешенства. С этой целью исследовали сыворотки крови 10% поголовья животных в РН. Данную реакцию проводили на белых лабораторных мышах по Р. Atanasiu [18].

При наличии иммунного фона к вирусу бешенства у животных через 28 сут после вакцинации прирост антител должен быть в 2 раза выше по отношению к исходным показателям среднегеометрических титров антирабических антител.

Определение иммуногенности вакцины

Иммуногенную (антигенную) активность инактивированной вакцины против бешенства животных (НИИПББ) проведены в крестьянских хозяйствах «Мади» Жамбылского района Алматинской области и «Ильяс» Аккольского района Акмолинской области

Иммунизацию животных осуществляли введением вакцины в указанных дозах в представленной таблице 1.

Таблица 1 – Рекомендуемые дозы вакцины для различных видов животных

Вид животных	Возраст	Доза, см ³
Крупный рогатый скот	Старше 2-х лет	8,0
	от 3-х месяцев до 2-х лет	5,0
Лошади	Старше 3-х лет	10,0
	от 3-х месяцев до 3 лет	5,0
Овцы	Старше года	4,0
	от 3-х месяцев до года	2,0
Беспородные собаки	от 3-х месяцев до года	0,5
Кошки	от 3-х месяцев до года	0,3

За вакцинированными животными проводили клиническое наблюдение в течение 28 сут, по истечению данного времени у всех подопытных животных отбиралась кровь для определения ВНА к вирусу бешенства в сыворотке. При клиническом наблюдении обращали внимание на общее состояние животных (угнетение аппетита, вялость, слюнотечение, наличие или отсутствие припухлостей в месте введения вакцины).

Определение титра вируснейтрализующих антител

Для реакции нейтрализации использовали сыворотку после предварительной инактивации при 56,0±1,0 °С в течение 30 мин. Для этапа нейтрализации готовили разведения испытуемых сывороток, начиная с цельного (Ц) до 1:32 на фосфатно-буферном растворе (рН 7,4-7,6) и с постоянной дозой вируса 100 МЛД₅₀ в равных объемах. Полученные смеси инкубировали 1 ч при 37,0±0,5 °С и инфицировали интрацеребрально по 4 мыши в объеме 0,03 см³ каждым разведением сыворотки с вирусом. Регистрировали число мышей, погибших в период между 4-м и 14-м днем после заражения. Гибель мышей погибших до 4 сут не учитывали и относили к неспецифической, что связано с постоянным инкубационным периодом вируса бешенства штамма CVS.

За титр антител принимали наивысшее разведение сыворотки, подавляющее гибель инфицированных мышей.

Статистическая обработка

Определяли среднегеометрическое значение выборки и ее среднеквадратичную ошибку. Достоверность различий между показателями

определяли с применением критерия Стьюдента с использованием программы Graphpad Prism Software, version 6.0 (Graphpad Software Inc., CA, USA). Значение $P < 0,05$ считали достоверным.

Результаты исследований и их обсуждение

Полностью ликвидировать бешенство (уничтожить циркуляцию вируса в природе) вряд ли возможно. Поэтому пока существуют плотоядные животные, опасность заражения бешенством человека не может быть исключена. Но проводить профилактические мероприятия среди животных можно и нужно.

В различных регионах Казахстана эпидемиологическая обстановка в течение последних лет сохраняется на недопустимо высоком уровне. По Казахстану за 2006-2015 гг. отмечен неуклонный рост количества людей пострадавших от укусов, увечий и травм диких, домашних и сельскохозяйственных животных. По республике за последние 10 лет зарегистрировано 1219 случаев бешенства животных и 73 случаев заболевания людей [19].

Несмотря на множество альтернативных методов контроля, наиболее полную информацию об иммуногенной активности вакцины можно получить только при испытании на животных, для которых она предназначена (целевых животных). При выборе вакцины особое внимание обращают на безопасность препарата и длительность иммунитета у животных.

Комитет экспертов ВОЗ по бешенству для специфической профилактики этой болезни рекомендует использование культуральных вакцин, полученных на основе вакцинных вирусов адаптированных к репродукции в клеточных системах [20].

Предварительно у животных были взяты пробы сывороток крови, с целью изучения иммунного фона. В результате определения ВНА в сыворотках крови отобранных в крестьянском хозяйстве «Мади» Жамбылского района Алматинской области, установлено, что у животных при постановке РН антитела к вирусу бешенства не обнаружены.

Тогда как у животных крестьянского хозяйства «Ильяс» Аккольского района Акмолинской области, выявлены антитела к вирусу бешенства из 20 проб КРС, положительные результаты показали 12 проб в титрах ($\text{Ц} - 1:2$). В сыворотках крови взятых у овец обнаружены антитела к вирусу бешенства в 13 пробах в титрах ($\text{Ц} - 1:2$). Согласно разработанной нормативно-техниче-

ской документации (НТД) животные, у которых в организме присутствуют ВНА до вакцинации, могут использоваться для проведения дальнейших испытаний инактивированной вакцины против бешенства животных (НИИПББ) по изучению иммуногенной (антигенной) активности. У таких животных после вакцинации титр ВНА увеличивается на порядок.

Иммуногенную активность определяли по способности вакцины вызывать образование антирабических вируснейтрализующих антител в организме вакцинированных животных. С этой целью нами была проведена вакцинация в выше указанных дозах в зависимости от вида животного. На 28 сут, после вакцинации были взяты пробы сывороток крови от 5 групп животных состоящих из 20 голов лошадей, 40 голов КРС, 40 голов овец, 20 голов собак и 20 голов кошек для определения иммуногенной активности путем определению уровня ВНА в РН. Результаты проведенных исследований представлены на графике (рисунок 1).

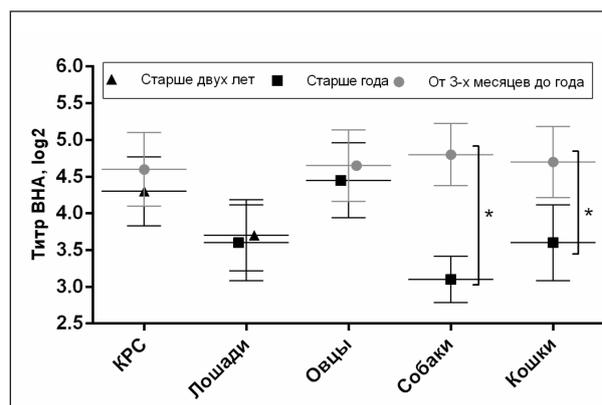


Рисунок 1 – Среднегеометрический титр ВНА в сыворотках крови вакцинированных животных на 28 сут.

По данным Пуревхуу Ц. при изучении иммуногенных свойств инактивированной вакцины против вируса бешенства из штамма ВНИИЗЖ после вакцинации КРС и собак подкожным и внутримышечным методами при постановке РН уровень антирабических антител у КРС составил $3,50 \div 4,33 \log_2$, у собак $3,50 \div 5,50 \log_2$. При этом наиболее выраженный иммунитет формировался при внутримышечном введении вакцины, чем при подкожном методе [21].

В наших исследованиях у животных, находящихся в опыте в течение 28 сут не наблюдалось каких-либо физиологических изменений, т.е. животные оставались клинически здоровыми.

В исследовании по определению титра ВНА у вакцинированных животных 5-ти групп между взрослыми и молодыми животными существенной разницы не установлено, у овец титр ВНА составлял $4,47 \div 4,63 \log_2$ ($p < 0,19$), КРС титр ВНА составлял $4,33 \div 4,55 \log_2$ ($p = 0,05$) и лошадей титр ВНА составлял $3,56 \div 3,67 \log_2$ ($p > 0,64$), в группах кошек и собак (молодые против взрослых) отмечена существенная разница титр ВНА составлял $3,53 \div 4,75 \log_2$ и $3,12 \div 4,87 \log_2$ соответственно ($*p < 0,0001$). Все данные представлены в виде среднего значения $M \pm$ стандартная ошибка.

Согласно международным стандартам принято считать, что если уровень титра ВНА составляет 0,5 МЕ, то животное защищено от заражения уличными вариантами вируса бешенства. При этом 0,5 МЕ эквивалентно титру ВНА 1:8-1:16, что составляет 3-4 \log_2 [22].

Исходя из этого, полученные нами результаты согласуются с литературными данными Пуревхуу Ц. по методу введения вакцины и иммуногенным свойствам.

Таким образом, в результате проведенных производственных испытаний, установлено,

что инактивированная вакцина против бешенства животных (НИИПББ) является иммуногенной для домашних и сельскохозяйственных животных. На разработанную вакцину получено регистрационное удостоверение под № РК-ВП-1-3102-16 и включен в реестр ветеринарных препаратов Республики Казахстан.

Заключение

Разработанная инактивированная вакцина против бешенства животных (НИИПББ) является иммуногенной для лошадей, КРС, овец, собак и кошек с образованием у вакцинированных животных ВНА в титрах не менее 3 \log_2 , что соответствует требованиям НТД на вакцину и международным стандартам, предъявляемым Европейской Фармакопеей при разработке вакцин против вируса бешенства.

Вакцина успешно прошла производственные испытания по определению иммуногенности на целевых животных. На разработанную вакцину получено регистрационное удостоверение, что позволяет реализовывать данную вакцину на внутреннем рынке биопрепаратов.

Литература

- 1 Vos A., Neubert A., Ylano O. A. An update on safety studies of SAD B19 rabies virus vaccine in target and non-target species // *Epidemiol. Infect.* – 1999. – Vol. 123, No. 1. – P. 165-175. PMID: 10487653
- 2 Арутюнова И.П. Особенности эпизоотологического процесса бешенства в Курской области: автореф. дис. ... канд. вет. наук. – Курск, 1999. – с.19
- 3 Джупина С.И. Клиническое проявление бешенства у животных // *Ветеринария.* – 2002. – №6. – С.9-10.
- 4 Недосеков В.В. Современные вакцины против бешенства животных // *Ветеринария.* – 2001. – №8. – С.23-25.
- 5 Preto A.A., Fernandes M.J., Hayashi Y., Germano P.M.L., Burer S.P. Preparation of rabies vaccine PV/BHK in oil emulsion and evaluation of immunogenic power in bovines // *Arg. Biol. Tecnol.* – 1991. – Vol. 34, No. 314. – P. 609-616.
- 6 Мурзакаева Г.К. Эпизоотическая эффективность оральной иммунизации диких, домашних плотоядных при бешенстве // *Материалы Межд. научно-практ. конф. «Костанайского госуниверситета им. А. Байтурсынова».* 2013. – Ч. 1. – С. 126-129.
- 7 Аксенова Т.А. Культивирование вакцинного вируса бешенства в линиях перевиваемых клеток зеленой мартышки // *Вопросы вирусологии.* – 1991. – №5. – 432 с.
- 8 Горшкова Т.О. Технологические разработки инактивированной антирабической вакцины // *Материалы Межд. научно-практ. конф.* – Покров, 2001. – С. 57-59.
- 9 Недосеков В.В. Разработка способа технологического контроля при производстве антирабических вакцин // *Материалы Межд. научно-практ. конф.* – Покров, 2001. – С. 59-61.
- 10 Bellinger D.A., Chang J., Bunn T.O., Pick J.R., Murphy M., Rahija R. Rabies induced in a cat by high-egg-passage Flury strain vaccine // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* – 1983. – Vol. 183, No. 9. – P. 997-998. PMID: 12002593
- 11 Esh J.B., Cunningham J.G. Wiktor T.J. Vaccine-induced rabies in four cats // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* – 1982. – Vol. 180, No. 11. – P. 1336-1339. PMID: 7096177
- 12 Fehlner-Gardiner C., Nadin-Davis S., Armstrong J., Muldoon F., Bachmann P., Wandeler A. Era vaccine-derived cases of rabies in wildlife and domestic animals in Ontario, Canada, 1989-2004 // *J. Wildl. Dis.* – 2008. – Vol. 44, No. 1. – P. 71-85. DOI: 10.7589/0090-3558-44.1.71
- 13 Недосеков В.В. Бешенство животных. – М., 2001. – 303 с.
- 14 Тарашиш М. Г. Бешенство животных. – Минск: Ураджай, 1990. – 136 с.
- 15 Жилин Е.С. Иммунобиологическая характеристика вируса бешенства штамма «VRC-RZ2» адаптированного к перевиваемым культурам клеток сирийского хомяка // *Материалы Межд. научно-практ. конф. «Развитие международного сотрудничества в области изучения инфекционных заболеваний».* – Ульяновск, 2006. – С. 72-75.

16 Пухова Н.М. Универсальная антирабическая вакцина для животных и критерии ее эффективности // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2011. – Т. 13. – №5(3). – С. 175-177.

Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) № 8.01.004.97. – Введ. 1997–08–19. – Казахстан, 1997

Каплан М.М. Производство лечебной антирабической сыворотки на животных / Методы лабораторных исследований по бешенству. – Женева, 1975. – С. 295-300.

Мурзакаева Г.К. Разработка региональной программы по профилактике и борьбе с бешенством сельскохозяйственных, домашних и диких животных: дис. ... доктора философии (PhD) – Костанай, 2015. – С. 85.

Корпусова Т.И. Культивирование вирусов болезни Ауески и бешенства в суспензии клеток ВНК-21/2 – 17 без смены ростовой среды // Пробл. инфекц. патологии с.-х. животных. – Владимир, 1997. – 112 с

Пуревхуу Ц. Культуральная инактивированная вакцина против бешенства из штаммов «ВНИИЖ» и «ЕРА»: автореф. дис. ... канд. вет. наук. – Владимир, 2005. – С. 21-22.

Баньковский Д.О. Иммунобиологические свойства штамма ERA G333 вируса бешенства для изготовления оральной антирабической вакцины: автореф. дисс. ... канд. вет. наук. – Щелково, 2010. – С. 20.

References

1 Vos A., Neubert A., Ylano O. A. (1999) An update on safety studies of SAD B19 rabies virus vaccine in target and non-target species, *Epidemiol. Infect.*, 123(1):165-175. PMID: 10487653

2 Arutyunov IP, (1999) Features rabies epidemiological process in the Kursk region [Osobennosti jepizootologicheskogo processa beshenstva v Kurskoj oblasti]. Dissertation of PhD of veterinary sciences. Kursk, Russia, P.19. (In Russian)

3 Dzhupina SI (2002) Clinical manifestation of rabies in animals, *Veterinary science* [Klinicheskoe projavlenie beshenstva u zhivotnyh, Veterinarija] 6: 9-10. (In Russian)

4 Nedosekov VV (2001) Current vaccines against rabies, *Veterinary science* [Sovremennye vakciny protiv beshenstva zhivotnyh. Veterinarija]. 8: 23-25. (In Russian)

5 Preto AA (1991) Preparation of rabies vaccine PV/BHK in oil emulsion and evaluation of immunogenic power in bovines, *Arg. Biol. Technol.*, 34(314):609-616.

6 Murzakaeva GK (2013) Epizootic effectiveness of oral immunization of wild carnivores at home furious, *Materials of Int. Scient. Conf. "Kostanai State University them. A. Baitursynov"* [Jepizooticheskaja jeffektivnost' oral'noj immunizacii dikih, domashnih plotojadnyh pri beshenstve. Materialy Mezhd. nauchno-prakt. konf. «Kostanajskogo gosuniversiteta im. A. Bajtursynova»] 1:126-129. (In Russian)

7 Aksenova TA (1991) The cultivation of rabies virus vaccine in cell lines transplanted of green monkey, *Questions of Virology* [Kul'tivirovanie vakcinnogo virusa beshenstva v linijah perevivaemyh kletok zelenoj martyshki. Voprosy virusologii] 5:432. (In Russian)

8 Gorshkov TS (2001) Technological developments inactivated rabies vaccine, *Materials of Int. Scient. Conf. Pokrov* [Tehnologicheskie razrabotki inaktivirovannoj antirabicheskoj vakciny. Materialy Mezhd. nauchno-prakt. konf. Pokrov] :57-59. (In Russian)

9 Nedosekov VV (2001) Development of the method of process control in the production of rabies vaccines, *Materials of Int. Scient. Conf. Pokrov* [Razrabotka sposoba tehnologicheskogo kontrolja pri proizvodstve antirabicheskikh vakcin. Materialy Mezhd. nauchno-prakt. konf. Pokrov] :59-61. (In Russian)

10 Bellinger DA (1983) Rabies induced in a cat by high-egg-passage Flury strain vaccine, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 183(9):997–998. PMID: 12002593

11 Esh JB (1982) Vaccine-induced rabies in four cats, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 180(11):1336–1339. PMID: 7096177

12 Fehlner-Gardiner C (2008) Era vaccine-derived cases of rabies in wildlife and domestic animals in Ontario, Canada, 1989–2004, *J. Wildl. Dis.*, 44(1):71–85. DOI: 10.7589/0090-3558-44.1.71

13 Nedosekov VV (2001) Rabies animals [Beshenstvo zhivotnyh]. Moscow, Russia, pp.303. (In Russian)

14 Taraschys MG (1990) Rabies animals [Beshenstvo zhivotnyh]. Minsk, Uradzhay, pp.136. (In Belarus)

15 Zhilin ES (2006) Immunobiological characterization of the rabies virus strain «VRC-RZ2» adapted to a continuous culture of cells of the Syrian hamster, *Materials of Int. Scient. Conf. "Development of international cooperation in the area of infectious diseases"*, Ulyanovsk [Immunobiologicheskaja harakteristika virusa beshenstva shtamma «VRC-RZ2» adaptirovannogo k perevivaemym kul'turam kletok sirijskogo homjaka. Materialy Mezhd. nauchno-prakt. konf. «Razvitie mezhdunarodnogo sotrudnichestva v oblasti izuchenija infekcionnyh zabojevanij». Ul'janovsk] :72-75. (In Russian)

16 Pukhov NM 2011 Universal rabies vaccine for animals and the criteria for its effectiveness, *Bulletin of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences.* [Universal'naja antirabicheskaja vakcina dlja zhivotnyh i kriterii ee jeffektivnosti, Izvestija Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk] 5(3):175-177. (In Russian)

17 Sanitary rules on the device, equipment and maintenance of experimental and biological clinics (vivariums) № 8.01.004.97. [Sanitarnye pravila po ustrojstvu, oborudovaniju i soderzhaniju jeksperimental'no-biologicheskikh klinik (vivariev)]. Astana, Kazakhstan, 1997. (In Russian)

18 Kaplan MM (1975) Manufacture of medical anti-rabies serum animal "Methods of laboratory research on rabies." [Proizvodstvo lechebnoj antirabicheskoj syvorotki na zhivotnyh «Metody laboratornyh issledovanij po beshenstvu»]. Zheneva, pp. 295-300. (In Russian)

19 Murzakaeva GK (2015) The development of a regional program for prevention and control of rabies agricultural, domestic and wild animals [Razrabotka regional'noj programmy po profilaktike i bor'be s beshenstvom sel'skhozjajstvennyh, domashnih i dikih zivotnyh] Dissertation of PhD of Philosophy sciences. Kostanay, Kazakhstan, pp.85. (In Russian)

20 Korpusov TI (1997) Culture of Aujeszky's disease virus and rabies cells in suspension BHK-21/2 – 17 without change of growth medium In The problem of infectious diseases of farm animals [Kul'tivirovanie virusov bolezni Aueski i beshenstva v suspenzii kletok BHK-21/2 – 17 bez smeny rostovoj sredy, Problema infekcionnoj patologii sel'skhozjajstvennyh zivotnyh] Vladimir, Russia, pp.112. (In Russian)

21 Purevhuu C (2005) The culture inactivated rabies vaccine from strains “ARSRIF” and “EPA” [Kul'tural'naja inaktivirovanaja vakcina protiv beshenstva iz shtammov «VNIIZh» i «ERA»] Abstract of PhD of veterinary sciences. Vladimir, Russia, pp.21-22. (In Russian)

22 Bankovsky DO (2010) Immunobiologicheskyy properties ERA G333 strain of rabies virus for the manufacture of an oral rabies vaccine [Immunobiologicheskie svoystva shtamma ERA G333 virusa beshenstva dlja izgotovleniya oral'noj antirabicheskoy vakciny]. Abstract of PhD of veterinary sciences, Schelkovo, Russia, pp.20. (In Russian)