DOI: 10.29326/2304-196X-2021-10-4-317-322
УДК 619:616.98:578.823.11:636.7:615.371:57.084.1

CC BY

Сравнительная эффективность вакцин в жидкой и лиофилизированной формах при оральной вакцинации собак против бешенства

З. Д. Ершебулов[1], А. Т. Жунушов[2], Ж. Т. Аманова[3]

[1, 3] РГП «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности» КН МОН РК (РГП «НИИПББ»), пгт Гвардейский, Казахстан

[2] Институт биотехнологии НАН КР, г. Бишкек, Киргизия

[1] *https://orcid.org/0000-0002-8165-8298, e-mail: ershebulov@mail.ru*

[2] *https://orcid.org/0000-0003-2044-7849, e-mail: junushov@mail.ru*

[3] *https://orcid.org/0000-0002-3987-6814, e-mail: amanova-janka@mail.ru*

РЕЗЮМЕ

В настоящее время основной мерой борьбы с бешенством является вакцинопрофилактика домашних и диких животных, для этого используют инактивированные и живые препараты. Вакцины для оральной иммунизации диких плотоядных животных содержат живые аттенуированные вирусы бешенства, которые в жидком или лиофилизированном виде помещают внутрь съедобной приманки. В связи с отсутствием однозначных данных о преимуществах жидкого и лиофилизированного перорального препарата при формировании у животных поствакцинального иммунитета против бешенства было проведено сравнительное изучение эффективности данных антирабических вакцин, изготовленных из штамма VRC-RZ2 вируса бешенства. Иммуногенную эффективность изучали на беспородных, серонегативных к антигенам вируса бешенства собаках в возрасте от 3 мес. и старше. Животных случайным образом разделили на три группы: две опытные и контрольную. В первой группе собакам скармливали брикет-приманку, содержащую блистер с жидкой вируссодержащей суспензией, во второй группе – брикет-приманку, внутрь которой помещена желатиновая капсула с лиофилизированной суспензией вируса. Через 21 сут после иммунизации у всех животных отбирали пробы крови, полученные из них сыворотки исследовали в реакции нейтрализации для определения титров вируснейтрализующих антител. Напряженность антирабического иммунитета у вакцинированных собак оценивали путем интрацеребрального заражения животных вирулентным вирусом бешенства штамма CVS. В результате проведенного исследования установлено, что в обеих группах иммунизированных собак титры вируснейтрализующих антител были примерно одинаковыми и находились в диапазоне от 3,25 до 4,33 $\log_2$. Выработанные у иммунизированных собак вируснейтрализующие антитела обеспечивали надежную защиту от вирулентного вируса штамма CVS. Все животные контрольной группы после заражения погибли с клиническими признаками паралитической формы бешенства. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности обеих форм оральных вакцин против бешенства.

Ключевые слова: вирус бешенства, пероральная вакцина, жидкая вакцина, лиофилизированная вакцина, антитела, иммунитет

Благодарности: Работа была выполнена в рамках научного проекта на тему «Мониторинг и изучение дикой фауны в эпидемически актуальных регионах на носительство опасных патогенов и разработка комплексных профилактических мероприятий для обеспечения биологической безопасности Республики Казахстан» (номер государственной регистрации 0153/ПЦФ-14-ОТ) по целевому финансированию при поддержке Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан, а также на тему «Коммерциализация вакцины инактивированной против бешенства животных» на 2018–2020 гг. по программе «Ветеринарная безопасность территории Республики Казахстан: эпизоотологический мониторинг, испытание, внедрение и коммерциализация средств специфической профилактики и диагностики особо опасных инфекционных заболеваний» (номер государственной регистрации 0.0878 ИРК BR06249226). Авторы выражают признательность сотруднику РГП «НИИПББ» Д. С. Таранову за помощь при выполнении опытно-экспериментальных исследований.

Для цитирования: Ершебулов З. Д., Жунушов А. Т., Аманова Ж. Т. Сравнительная эффективность вакцин в жидкой и лиофилизированной формах при оральной вакцинации собак против бешенства. *Ветеринария сегодня*. 2021; 10 (4): 317–322. DOI: 10.29326/2304-196X-2021-10-4-317-322.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции: Ершебулов Закир Джапарович, аспирант, руководитель управления качества РГП «НИИПББ», 080409, Республика Казахстан, Жамбылская область, Кордайский район, пгт. Гвардейский, ул. Б. Момышулы, 15, *e-mail: ershebulov@mail.ru.*

Comparative effectiveness of liquid and freeze-dried vaccines for oral vaccination of dogs against rabies

Z. D. Yershebulov[1], A. T. Zhunushov[2], Zh. T. Amanova[3]

[1, 3] RSE "Research Institute for Biological Safety Problems" SC MES RK (RSE "RIBSP"), Gvardeiskiy, Kazakhstan

[2] Institute of Biotechnology NAS KR, Bishkek, Kyrgyzstan

© Ершебулов З. Д., Жунушов А. Т., Аманова Ж. Т., 2021

[1] *https://orcid.org/0000-0002-8165-8298, e-mail: ershebulov@mail.ru*
[2] *https://orcid.org/0000-0003-2044-7849, e-mail: junushov@mail.ru*
[3] *https://orcid.org/0000-0002-3987-6814, e-mail: amanova-janka@mail.ru*

SUMMARY

Currently, vaccination is the main measure to combat rabies in domestic and wild animals. Inactivated and live vaccines are used for this purpose. Oral vaccines for wild carnivores contain live attenuated rabies viruses in liquid or freeze-dried form, which are packaged inside edible baits. Since there are no consistent data showing advantages of liquid and freeze-dried oral products for vaccine-induced immunity against rabies in animals, we compared effectiveness of these rabies vaccines produced from rabies virus strain VRC-RZ2. Immunogenicity was tested in mongrel dogs aged 3 months and older that are seronegative for rabies virus antigens. The animals were randomly divided into three groups: two experimental and one control group. Group One was fed a block-type bait containing a blister with liquid virus-containing suspension, Group Two was given a block-type bait containing a gelatin capsule with freeze-dried virus suspension. On Day 21 post vaccination, blood samples were taken from all the animals and the obtained sera were examined in virus neutralization test to measure virus neutralizing antibodies titers. The level of the immune response against rabies in the vaccinated dogs was assessed by intracerebral infection of animals with virulent rabies virus strain CVS. The carried out research demonstrated that both groups of the vaccinated dogs had approximately the same titers of virus neutralizing antibodies that ranged from 3.25 to 4.33 $\log_2$. The virus neutralizing antibodies observed in the immunized dogs ensured good protection from virulent CVS strain. All animals of the control group died after infection demonstrating clinical signs of paralytic rabies. The results obtained show that both forms of the oral rabies vaccines are effective.

Keywords: rabies virus, oral vaccine, liquid vaccine, freeze-dried vaccine, antibodies, immunity

Acknowledgements: The work was carried out within the scientific project devoted to the topic "Monitoring and observation of wild fauna in epidemiologically relevant regions for carriage of dangerous pathogens and development of comprehensive preventive measures to ensure biological safety of the Republic of Kazakhstan" (State Registration Number 0153/PCF-14-OT) (based on targeted funding with the support of the Science Committee of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan), and devoted to the topic "Commercialization of inactivated vaccine against rabies in animals" for 2018–2020 under the program "Veterinary safety of the Republic of Kazakhstan: epidemiological monitoring, testing, introduction and commercialization of means of specific prophylaxis and diagnosis for highly dangerous infectious diseases" (State Registration Number 0.0878 IRK BR06249226). The authors express their gratitude to D. S. Taranov, the employee of the RSE "RIBSP", for his help in carrying out experiments.

For citation: Yershebulov Z. D., Zhunushov A. T., Amanova Zh. T. Comparative effectiveness of liquid and freeze-dried vaccines for oral vaccination of dogs against rabies. *Veterinary Science Today*. 2021; 10 (4): 317–322. DOI: 10.29326/2304-196X-2021-10-4-317-322.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

For correspondence: Zakir D. Yershebulov, Post-Graduate Student, Head of Quality Management, RSE "RIBSP", 080409, Republic of Kazakhstan, Zhambyl Region, Korday District, Gvardeiskiy, ul. Momyshuly, 15, *e-mail: ershebulov@mail.ru.*

ВВЕДЕНИЕ

Бешенство – это вирусное заболевание, поражающее центральную нервную систему млекопитающих, в том числе человека [1]. В настоящее время эта болезнь является эндемичной более чем в 150 странах мира. Несмотря на то что бешенство предотвратимо, по оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире от него погибает 59 тыс. человек, преимущественно в самых бедных и наиболее уязвимых общинах. Порядка 40% жертв составляют дети в возрасте до 15 лет, живущие в Азии и Африке [2].

До недавнего времени глобальные ответные меры против бешенства отличались раздробленностью и отсутствием координации. Сейчас под руководством ВОЗ осуществляется коллективная инициатива «Объединимся для борьбы с бешенством», целью которой является достижение к 2030 г. нулевого числа случаев смерти людей от бешенства, передаваемого собаками [3]. На заседании Совета глав государств СНГ в 2018 г. был принят Комплекс совместных действий государств – участников СНГ по профилактике и борьбе с бешенством на период до 2025 г. [4].

Тактика борьбы с бешенством среди диких животных резко изменилась за последние несколько десятилетий, отчасти благодаря новым научным достижениям. Исторически меры борьбы с бешенством в основном заключались в уничтожении целевых видов животных [5]. Однако научные достижения позволили разработать метод оральной иммунизации диких животных путем включения антирабической вакцины в съедобные приманки для плотоядных.

На сегодняшний день существуют различные виды и формы приманок, большинство из которых имеют примерно одинаковую компоновку и состоят из блистера с вакциной, помещенного внутрь вкусовой приманки, с небольшими вариациями в размерах, составах приманки и типах блистеров [6, 7].

Большая часть вирусов, используемых при изготовлении живых оральных антирабических вакцин, произошла от аттенуированного штамма вируса Evelyn-Rokitnicki-Abelseth (ERA), который был получен из оригинального штамма вируса бешенства Street-Alabama-Dufferin (SAD). Родительский вирус штамма SAD был выделен из слюнных желез больной бешенством собаки в США в 1935 г., а затем аттенуирован методом серийных пассажей на мышах, в куриных эмбрионах и различных клеточных линиях и переименован в ERA [8]. Модифицированный вакцинный

штамм SAD Bern был получен в результате серийных пассажей штамма ERA в культурах клеток, его использовали в первых испытаниях оральной вакцины против бешенства в Швейцарии [9].

Успешность борьбы с бешенством путем оральной иммунизации диких животных была продемонстрирована в ряде европейских стран, таких как Эстония, Франция, Италия и Швейцария. Следует отметить, что эти страны были объявлены свободными от бешенства только после проведения в течение нескольких лет кампаний по оральной вакцинации с использованием приманок, содержащих вакцинный штамм вируса SAG2 (Франция также использовала рекомбинантную вакцину V-RG) [10–12].

Штамм вируса бешенства SAG2 (SAD Avirulent Gif) – это модифицированный живой вирус, полученный из SAD Bern в 1990 г. в результате двух последовательных мутаций [13].

В Канаде и США было продемонстрировано успешное применение рекомбинантных антирабических вакцин на основе вирусов осповакцины и аденовируса человека 5-го серотипа RABORAL V-RG® (Boehringer Ingelheim Animal Health Inc., США) и ONRAB® (Artemis Technologies Inc., Канада) для иммунизации диких животных [14–17]. Данные препараты были получены на основе вирусного вектора, который был создан в 1984 г. и представлял собой рекомбинантный вирус осповакцины V-RG, несущий ген G-белка вируса бешенства штамма ERA [11, 12, 18].

Существуют и лиофилизированные оральные антирабические вакцины. Одна из них разработана учеными из ВНИИВВиМ (Россия)[1], препарат содержит фиксированный штамм вируса бешенства ТС-80, полученный в 1980 г. Г. А. Сафоновым с соавт. и депонированный в ВГНКИ 17 февраля 1988 г. [19]. Еще одним средством специфической профилактики, нашедшим применение на практике, является вакцина RABIGEN® SAG2, разработанная учеными лаборатории Virbac (Франция). Данный препарат представляет собой живую модифицированную аттенуированную вакцину против бешенства, изготовленную на основе рекомбинантного вируса штамма SAG2, полученного из штамма SAD Bern в ходе двухэтапного процесса аминокислотной мутации с использованием нейтрализующих моноклональных антител. Эффективность RABIGEN® SAG2 была продемонстрирована в соответствии с требованиями Евросоюза для красной лисы и енотовидной собаки на территории Эстонии, Франции, Италии и Швейцарии [10].

Несмотря на экспериментальное подтверждение эффективности пероральной иммунизации диких плотоядных животных, понимание механизмов проникновения вакцинных вирусов в клетку хозяина и их репликации имеет решающее значение для разработки и усовершенствования вакцин.

Во многих странах при проведении мероприятий по профилактике бешенства в полевых условиях используются блистеры с вакциной, заполненные вирусодержащей суспензией, приготовленной из разных штаммов возбудителя заболевания. Однако рядом авторов отмечено, что распространение брикет-вакцин в холодную погоду может привести к замораживанию основного компонента – иммуногена, тем самым при поедании приманки животным вакцина попадает не на слизистую оболочку ротовой полости, а в желудок, что снижает эффективность вакцинации [20]. Возможным решением данной проблемы является применение вакцины с кислотозащитным покрытием, защищающим вирус от инактивирующего воздействия желудочного сока, или лиофилизированной пероральной вакцины, которая устойчива к негативному воздействию низких температур и не требует пережевывания для воздействия вакцинного вируса на слизистую оболочку ротоглотки [21, 22].

Цель исследования – провести сравнительное изучение иммуногенной эффективности антирабических вакцин в жидкой и лиофилизированной формах, изготовленных из штамма VRC-RZ2 вируса бешенства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Вакцинный штамм вируса. Штамм VRC-RZ2 вируса-фикс бешенства животных был получен из органо-тканевого (мозг щенка) рабического изолята и депонирован в коллекцию микроорганизмов РГП «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности» (РГП «НИИПББ», Казахстан) с регистрационным номером П-7-04/Д. Данный штамм рекомендован для изготовления вакцины против бешенства, предназначенной для оральной иммунизации животных (патент РК № 17453[2]). Титр вакцинного штамма составляет 6,0–6,5 lg МЛД$_{50}$/0,03 см^3.

Вакцина. Для проведения исследований использованы пероральные вакцины, изготовленные из штамма VRC-RZ2, в двух формах:

– жидкой – препарат массой 25–30 г содержит 10 см^3 суспензии вируса бешенства в блистерной упаковке, заключенной в брикет-приманку. Титр вируса в одной дозе вакцины составляет $10^{6,75}$ ТЦД$_{50}$/см^3.

– лиофилизированной – препарат массой 25–30 г содержит 10 см^3 лиофилизированной суспензии вируса бешенства со стабилизирующим и кислотоустойчивым полимером в желатиновой капсуле, заключенной в брикет-приманку. Титр вируса в одной дозе вакцины составляет 10^7 ТЦД$_{50}$/см^3.

Вирус для контрольного заражения. В эксперименте использовали референс-штамм CVS вируса бешенства, который поддерживается и сохраняется в коллекции микроорганизмов РГП «НИИПББ» (Казахстан). Инфекционная активность вируса составляет 4,5–5,0 МЛД$_{50}$.

Животные и подготовка их к опыту. Объектом исследования послужили 15 беспородных собак в возрасте от 3 мес. и старше.

До начала эксперимента опытных животных идентифицировали и выдерживали на карантине в течение 14 сут с проведением дегельминтизации, клинического осмотра и анализа сыворотки крови на наличие специфических антител к вирусу бешенства в реакции нейтрализации (РН) [23]. В опыте использовали собак,

[1] Хрипунов Е. М., Исакова Н. Б., Евсеева С. Д., Вишняков И. Ф., Недосеков В. В., Жестерев В. И. и др. Вирусвакцина против бешенства для пероральной иммунизации плотоядных. Патент № 2157700 Российская Федерация, МПК A61K 39/205(2006.01), C12N 7/00(2006.01). ВНИИВВиМ. Заявл. 25.01.1999. Опубл. 20.10.2000.

[2] Русанова А. М., Жилин Е. С., Троицкий Е. Н., Мамадалиев С. М., Баракбаев К. Б., Демченко А.Г. Штамм «VRC-RZ2» вируса-фикс бешенства животных для приготовления профилактических и диагностических препаратов. Патент № 17453 Республика Казахстан, МПК C12N 7/00, C12R 1/93, A61K 39/205. Заявл. 10.12.2004. Опубл. 15.12.2009. Бюл. № 12.

у которых не выявлены специфические антитела к вирусу бешенства и без истории вакцинации против данной болезни.

Эксперименты на животных проводили в соответствии с национальными и международными законами и руководствами по обращению с животными. Протокол был утвержден Комитетом по этике экспериментов на животных РГП «НИИПББ» Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (номер разрешения: 0701/20).

Исследования на животных. По истечении срока карантина собак выдерживали в течение суток без корма, затем их случайным образом разделили на три группы по 5 особей в каждой. Животным первой группы скармливали брикет-приманку с жидким препаратом в блистере, собакам второй группы – брикет-приманку с лиофилизированной вакциной в желатиновой капсуле. Третью группу животных использовали в качестве контроля. Через 21 сут после вакцинации у всех собак отбирали пробы крови, полученные сыворотки исследовали в РН [23] для определения титров вируснейтрализующих антител (ВНА).

Контрольное заражение. С целью оценки антирабического иммунитета через 21 сут после вакцинации животных всех групп заражали интрацеребрально штаммом CVS вирулентного вируса бешенства в дозе 100 и 1000 МЛД$_{50}$ и проводили клиническое наблюдение в течение 21 сут.

Реакция диффузионной преципитации (РДП). Постановку РДП проводили согласно ГОСТ 26075-2013[3].

Статистическая обработка данных. Статистический анализ проводили с использованием GraphPad Prism версии 8.0.1. Результаты серологического теста после вакцинации обеими вакцинами, а также разницу между группами после контрольного заражения анализировали с помощью двухстороннего теста ANOVAs. Значение $P \leq 0{,}05$ считалось статистически значимым. Разницу в эффективности вакцинации между группами определяли с помощью одностороннего точного критерия Фишера для двух пропорций при уровне значимости Альфа < 0,05.

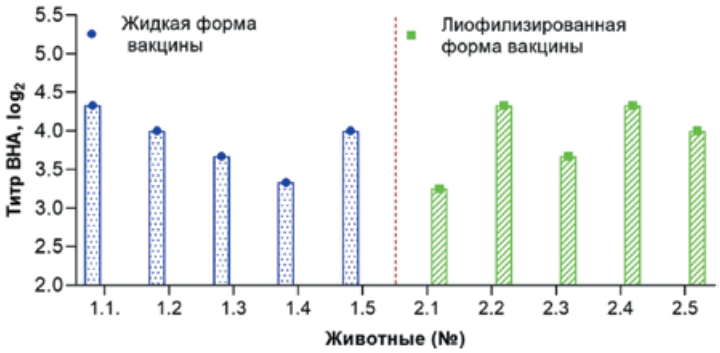

Рис. Эффективность оральной иммунизации собак жидкой и лиофилизированной вакцинами

Fig. Effectiveness of oral vaccination of dogs with liquid and freeze-dried vaccines

Таблица
Результаты контрольного заражения вакцинированных собак вирулентным вирусом бешенства штамма CVS

Table
Challenge of vaccinated dogs with virulent CVS strain of rabies virus

Группа животных	Номер животного	Доза заражения, МЛД$_{50}$	Результат
первая опытная	1.1	100	–
	1.2	100	–
	1.3	100	–
	1.4	1000	–
	1.5	1000	–
вторая опытная	2.1	100	–
	2.2	100	–
	2.3	100	+
	2.4	1000	–
	2.5	1000	–

«+» – животное заболело (the animal is affected);

«–» – животное не заболело (the animal is not affected).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе наблюдения за привитыми животными установлено, что собаки в течение 21 сут после иммунизации оставались здоровыми, каких-либо изменений в поведении и клинических симптомов бешенства не регистрировали, что указывает на безопасность используемых в эксперименте пероральных вакцин.

Поствакцинальный иммунитет оценивали по уровню антирабических ВНА в организме вакцинированных животных. Результаты проведенных исследований представлены на рисунке.

Установлено, что у собак первой группы, вакцинированных жидкой формой препарата, регистрировали ВНА в титрах от 3,33 до 4,33 log$_2$. Во второй группе животных, иммунизированных лиофилизатом вируссодержащей суспензии, титры ВНА находились в диапазоне от 3,25 до 4,33 log$_2$. Несмотря на разные использованные в эксперименте формы пероральной вакцины, максимальный уровень ВНА в обеих группах привитых животных составил 4,33 log$_2$, при этом между титрами ВНА в первой и второй группах собак достоверной разницы не отмечено ($P > 0{,}05$).

Показано, что выработанные ВНА у собак обеих групп, иммунизированных разными формами пероральной вакцины, обеспечивали защиту от заражения вирулентным вирусом бешенства штамма CVS. Результаты исследований представлены в таблице.

После интрацеребрального заражения все животные первой группы оставались клинически здоровыми в течение 21 сут, независимо от дозы заражения. Во второй группе регистрировали гибель одной собаки (№ 2.3) на 3-и сут после заражения, остальные животные оставались клинически здоровыми в течение всего срока наблюдения, независимо от дозы заражения. В пробах мозга павшей собаки, исследованных в РДП, специфический антиген вируса бешенства не обнаружен. Все животные контрольной группы погибли в период от 5-х до 8-х сут с клиническими признаками

[3] ГОСТ 26075-2013. Животные. Методы лабораторной диагностики бешенства. М.: Стандартинформ; 2014. 10 с. Режим доступа: https://base.garant.ru/70995746.

паралитической формы бешенства. Специфичность заболевания и гибели собак подтверждены в РДП.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности обеих форм оральных вакцин против бешенства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что обе изучаемые антирабические вакцины, изготовленные на основе штамма VRC-RZ2 вируса бешенства, при оральной иммунизации собак вызывают образование ВНА, обеспечивающих 100%-ю защиту от интрацеребрального заражения вирулентным штаммом CVS вируса бешенства. Ввиду того, что лиофилизированная пероральная вакцина более устойчива к воздействию низких температур, ее можно применять в различных географических зонах Казахстана.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. OIE Rabies. Available at: https://www.oie.int/en/disease/rabies.

2. ВОЗ. Бешенство. Режим доступа: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/rabies (дата обращения: 10.06.2021).

3. WHO Expert Consultation on Rabies: Third Report. *WHO Technical Report Series, No. 1012*. Geneva; 2018. 183 p. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/272364.

4. Исполнительный комитет Содружества Независимых Государств. Итоги 86-го заседания Экономического совета СНГ (30 июня 2020 г.). Режим доступа: https://cis.minsk.by/news/15259/itogi_86-go_zasedanija_ekonomicheskogo_soveta_sng_ %2830_ijunja_2020_goda%29 (дата обращения: 10.06.2021).

5. Rosatte R. Evolution of wildlife rabies control tactics. *Adv. Virus. Res*. 2011; 79: 397–419. DOI: 10.1016/B978-0-12-387040-7.00019-6.

6. Груздев К. Н., Метлин А. Е. Бешенство животных. Владимир: ФГБУ «ВНИИЗЖ»; 2019. 394 с. eLIBRARY ID: 41355659.

7. Linhart S. B., Wlodkowski J. C., Kavanaugh D. M., Motes-Kreimeyer L., Montoney A. J., Chipman R. B., et al. A new flavor-coated sachet bait for delivering oral rabies vaccine to raccoons and coyotes. *J. Wildl. Dis.* 2002; 38 (2): 363–377. DOI: 10.7589/0090-3558-38.2.363.

8. Abelseth M. K. An attenuated rabies vaccine for domestic animals produced in tissue culture. *Can. Vet. J*. 1964; 5 (11): 279–286. PMID: 17421745.

9. Steck F., Wandeler A., Bichsel P., Capt S., Häfliger U., Schneider L. Oral immunization of foxes against rabies. Laboratory and field studies. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis*. 1982; 5 (1–3): 165–171. DOI: 10.1016/0147-9571(82)90031-5.

10. Mähl P., Cliquet F., Guiot A. L., Niin E., Fournials E., Saint-Jean N. Twenty year experience of the oral rabies vaccine SAG2 in wildlife: a global review. *Vet. Res*. 2014; 45 (1):77. DOI: 10.1186/s13567-014-0077-8.

11. Kieny M. P., Lathe R., Drillien R., Spehner D., Skory S., Schmitt D., et al. Expression of rabies virus glycoprotein from a recombinant vaccinia virus. *Nature*. 1984; 312 (5990): 163–166. DOI: 10.1038/312163a0. PMID: 6548799.

12. Wiktor T. J., Macfarlan R. I., Reagan K. J., Dietzschold B., Curtis P. J., Wunner W. H., et al. Protection from rabies by a vaccinia virus recombinant containing the rabies virus glycoprotein gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1984; 81 (22): 7194–7198. DOI: 10.1073/pnas.81.22.7194.

13. Lafay F., Bénéjean J., Tuffereau C., Flamand A., Coulon P. Vaccination against rabies: construction and characterization of SAG2, a double avirulent derivative of SAD Bern. *Vaccine*. 1994; 12 (4): 317–320. DOI: 10.1016/0264-410x(94)90095-7.

14. Amann R., Rohde J., Wulle U., Conlee D., Raue R., Martinon O., Rziha H. J. A new rabies vaccine based on a recombinant ORF virus (parapoxvirus) expressing the rabies virus glycoprotein. *J. Virol*. 2013; 87 (3): 1618–1630. DOI: 10.1128/JVI.02470-12.

15. Mainguy J., Rees E. E., Canac-Marquis P., Bélanger D., Fehlner-Gardiner C., Séguin G., et al. Oral rabies vaccination of raccoons and striped skunks with ONRAB® baits: multiple factors influence field immunogenicity. *J. Wildl Dis.* 2012; 48 (4): 979–990. DOI: 10.7589/2011-12-316.

16. Maki J., Guiot A. L., Aubert M., Brochier B., Cliquet F., Hanlon C. A., et al. Oral vaccination of wildlife using a vaccinia-rabies-glycoprotein recombinant virus vaccine (RABORAL V-RG®): A global review. *Vet. Res.* 2017; 48 (1):57. DOI: 10.1186/s13567-017-0459-9.

17. Fehlner-Gardiner C., Rudd R., Donovan D., Slate D., Kempf L., Badcock J. Comparing ONRAB® and RABORAL V-RG® oral rabies vaccine field performance in raccoons and striped skunks, New Brunswick, Canada, and Maine, USA. *J. Wildl. Dis*. 2012; 48 (1): 157–167. DOI: 10.7589/0090-3558-48.1.157.

18. Follmann E., Ritter D., Swor R., Dunbar M., Hueffer K. Preliminary evaluation of Raboral V-RG® oral rabies vaccine in Arctic foxes (*Vulpes lagopus*). *J. Wildl. Dis. 2011; 47* (4): 1032–1035. DOI: 10.7589/0090-3558-47.4.1032.

19. Елаков А. Л. Меры борьбы с бешенством у безнадзорных и диких животных. *VetPharma*. 2013; 5 (6): 24–27. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_21020254_52439858.pdf.

20. Follmann E. H., Ritter D. G., Donald W. H. Oral vaccination of captive arctic foxes with lyophilized SAG2 rabies vaccine. *J. Wildl Dis*. 2004; 40 (2): 328–334. DOI: 10.7589/0090-3558-40.2.328.

21. Follmann E. H., Ritter D. G., Hartbauer D. W. Safety of lyophilized SAG2 oral rabies vaccine in collared lemmings. *J. Wildl. Dis*. 2002; 38 (1): 216–218. DOI: 10.7589/0090-3558-38.1.216.

22. Hermann J. R., Fry A. M., Siev D., Slate D., Lewis C., Gatewood D. M. Stability of vaccinia-vectored recombinant oral rabies vaccine under field conditions: A 3-year study. *Can. J. Vet. Res*. 2011; 75 (4): 278–284. PMID: 22468025.

23. Rabies (infection with rabies virus and other lyssaviruses). *In: OIE. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals*. Chapter 3.1.17. Available at: https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.01.17_RABIES.pdf.

REFERENCES

1. OIE Rabies. Available at: https://www.oie.int/en/disease/rabies.

2. WHO. Rabies. Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rabies (date of access: 10.06.2021).

3. WHO Expert Consultation on Rabies: Third Report. *WHO Technical Report Series, No. 1012*. Geneva; 2018. 183 p. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/272364.

4. Ispolnitel'nyi komitet Sodruzhestva Nezavisimykh Gosudarstv. Itogi 86-go zasedaniya Ekonomicheskogo soveta SNG (30 iyunya 2020 g.) = Executive Committee of the Commonwealth of Independent States. Results of the 86th meeting of the CIS Economic Council (June 30, 2020). Available at: https://cis.minsk.by/news/15259/itogi_86-go_zasedanija_ekonomicheskogo_soveta_sng_ %2830_ijunja_2020_goda%29 (date of access: 10.06.2021). (in Russ.)

5. Rosatte R. Evolution of wildlife rabies control tactics. *Adv. Virus. Res*. 2011; 79: 397–419. DOI: 10.1016/B978-0-12-387040-7.00019-6.

6. Gruzdev K. N., Metlin A. E. Animal Rabies. Vladimir: FGBI "ARRIAH". 2019. 394 p. eLIBRARY ID: 41355659. (in Russ.)

7. Linhart S. B., Wlodkowski J. C., Kavanaugh D. M., Motes-Kreimeyer L., Montoney A. J., Chipman R. B., et al. A new flavor-coated sachet bait for delivering oral rabies vaccine to raccoons and coyotes. *J. Wildl. Dis.* 2002; 38 (2): 363–377. DOI: 10.7589/0090-3558-38.2.363.

8. Abelseth M. K. An attenuated rabies vaccine for domestic animals produced in tissue culture. *Can. Vet. J*. 1964; 5 (11): 279–286. PMID: 17421745.

9. Steck F., Wandeler A., Bichsel P., Capt S., Häfliger U., Schneider L. Oral immunization of foxes against rabies. Laboratory and field studies. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis*. 1982; 5 (1–3): 165–171. DOI: 10.1016/0147-9571(82)90031-5.

10. Mähl P., Cliquet F., Guiot A. L., Niin E., Fournials E., Saint-Jean N. Twenty year experience of the oral rabies vaccine SAG2 in wildlife: a global review. *Vet. Res*. 2014; 45 (1):77. DOI: 10.1186/s13567-014-0077-8.

11. Kieny M. P., Lathe R., Drillien R., Spehner D., Skory S., Schmitt D., et al. Expression of rabies virus glycoprotein from a recombinant vaccinia virus. *Nature*. 1984; 312 (5990): 163–166. DOI: 10.1038/312163a0. PMID: 6548799.

12. Wiktor T. J., Macfarlan R. I., Reagan K. J., Dietzschold B., Curtis P. J., Wunner W. H., et al. Protection from rabies by a vaccinia virus recombinant containing the rabies virus glycoprotein gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1984; 81 (22): 7194–7198. DOI: 10.1073/pnas.81.22.7194.

13. Lafay F., Bénéjean J., Tuffereau C., Flamand A., Coulon P. Vaccination against rabies: construction and characterization of SAG2, a double avirulent derivative of SAD Bern. *Vaccine*. 1994; 12 (4): 317–320. DOI: 10.1016/0264-410x(94)90095-7.

14. Amann R., Rohde J., Wulle U., Conlee D., Raue R., Martinon O., Rziha H. J. A new rabies vaccine based on a recombinant ORF virus (parapoxvirus) expressing the rabies virus glycoprotein. *J. Virol*. 2013; 87 (3): 1618–1630. DOI: 10.1128/JVI.02470-12.

15. Mainguy J., Rees E. E., Canac-Marquis P., Bélanger D., Fehlner-Gardiner C., Séguin G., et al. Oral rabies vaccination of raccoons and striped skunks with ONRAB® baits: multiple factors influence field immunogenicity. *J. Wildl Dis.* 2012; 48 (4): 979–990. DOI: 10.7589/2011-12-316.

16. Maki J., Guiot A. L., Aubert M., Brochier B., Cliquet F., Hanlon C. A., et al. Oral vaccination of wildlife using a vaccinia-rabies-glycoprotein recombinant virus vaccine (RABORAL V-RG®): A global review. *Vet. Res.* 2017; 48 (1):57. DOI: 10.1186/s13567-017-0459-9.

17. Fehlner-Gardiner C., Rudd R., Donovan D., Slate D., Kempf L., Badcock J. Comparing ONRAB® and RABORAL V-RG® oral rabies vaccine field performance in raccoons and striped skunks, New Brunswick, Canada, and Maine, USA. *J. Wildl. Dis*. 2012; 48 (1): 157–167. DOI: 10.7589/0090-3558-48.1.157.

18. Follmann E., Ritter D., Swor R., Dunbar M., Hueffer K. Preliminary evaluation of Raboral V-RG® oral rabies vaccine in Arctic foxes (*Vulpes lagopus*). *J. Wildl. Dis*. 2011; 47 (4): 1032–1035. DOI: 10.7589/0090-3558-47.4.1032.

19. Elakov A. L. Measures of fight against rabies of neglected and wild animals. *VetPharma*. 2013; 5 (6): 24–27. eLIBRARY ID: 21020254. Available at: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_21020254_52439858.pdf. (in Russ.)

20. Follmann E. H., Ritter D. G., Donald W. H. Oral vaccination of captive arctic foxes with lyophilized SAG2 rabies vaccine. *J. Wildl. Dis*. 2004; 40 (2): 328–334. DOI: 10.7589/0090-3558-40.2.328.

21. Follmann E. H., Ritter D. G., Hartbauer D. W. Safety of lyophilized SAG2 oral rabies vaccine in collared lemmings. *J. Wildl. Dis*. 2002; 38 (1): 216–218. DOI: 10.7589/0090-3558-38.1.216.

22. Hermann J. R., Fry A. M., Siev D., Slate D., Lewis C., Gatewood D. M. Stability of vaccinia-vectored recombinant oral rabies vaccine under field conditions: A 3-year study. *Can. J. Vet. Res*. 2011; 75 (4): 278–284. PMID: 22468025.

23. Rabies (infection with rabies virus and other lyssaviruses). *In: OIE. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals*. Chapter 3.1.17. Available at: https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.01.17_RABIES.pdf.

Поступила в редакцию / Received 11.06.2021
Поступила после рецензирования / Revised 22.07.2021
Принята к публикации / Accepted 29.09.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ершебулов Закир Джапарович, аспирант, руководитель управления качества РГП «НИИПББ», пгт Гвардейский, Казахстан.

Жунушов Асанкадыр Темирбекович, доктор ветеринарных наук, профессор, член-корреспондент НАН КР, директор Института биотехнологии НАН КР, г. Бишкек, Киргизия.

Аманова Жанат Темирбаевна, магистр биологических наук, старший научный сотрудник РГП «НИИПББ», пгт Гвардейский, Казахстан.

Zakir D. Yershebulov, Post-Graduate Student, Head of Quality Management, RSE "RIBSP", Gvardeiskiy, Kazakhstan.

Asankadyr T. Zhunushov, Doctor of Science (Veterinary Medicine), Professor, Corresponding Member of the NAS, Director, Institute of Biotechnology NAS KR, Bishkek, Kyrgyzstan.

Zhanat T. Amanova, Master of Sciences (Biology), Senior Researcher, RSE "RIBSP", Gvardeiskiy, Kazakhstan.