

## ОЦЕНКА БЕЗВРЕДНОСТИ АНТИРАБИЧЕСКОЙ ЖИВОЙ ВАКЦИНЫ «ФЕРАРАБИВАК» ДЛЯ ДИКИХ ПЛОТОЯДНЫХ ЖИВОТНЫХ

Шишков Александр Валерьевич, ведущий ветеринарный врач

Лозовой Дмитрий Анатольевич, доктор ветеринарных наук, заместитель директора по НИР и развитию

Балашов Андрей Николаевич, ведущий технолог

ФГБУ «ВНИИЗЖ» Федеральный центр охраны здоровья животных

600901, г. Владимир, мкр. Юрьевец, тел.: 8(4922) 26-06-14; e-mail: shishkov@arriah.ru

**Ключевые слова:** бешенство, штамм РВ-97, антирабическая вакцина, оральная иммунизация, безвредность вакцины.

Вопросам повышения качества профилактики бешенства среди диких плотоядных животных на территории Российской Федерации и в мире уделяют особое внимание. Эффективность и качество современных вакцинных препаратов для орального применения напрямую сочетаются с определением безопасности для животных и являются одним из необходимых направлений исследования свойств вакцинных препаратов. В ФГБУ «ВНИИЗЖ» разработана вакцина против бешенства диких плотоядных животных живая «Ферараби-вак», которая была нами исследована на предмет безопасности применения для целевых животных. В качестве антигенного вирусного материала для производства вакцинного препарата применяли аттенуированный вирус бешенства штамма РВ-97. Для изучения безвредности вакцинных препаратов в качестве модели использовали серонегативных по бешенству: 75 рыжих и серебристо-черных лисиц в возрасте 9-12 месяцев, 72 енотовидных собаки в возрасте 9-12 месяцев и 34 тхорзофреток в возрасте 6-9 месяцев. Выделение вируса и его детекцию осуществляли в клеточной линии мышинной нейробластомы и в реакции иммунофлуоресценции (РИФ) с применением антирабического иммуноглобулина, меченого флуоресцентным красителем. При изучении безопасности вакцины установлено, что вирус бешенства штамма РВ-97 в крови и слюне после вакцинации не был выявлен у 100 % лисиц (32 зверя) и 100 % енотовидных собак (32 зверя), а также у 100% тхорзофреток (14 зверей). В пробах головного мозга методом РИФ вирус бешенства не был выявлен у 100 % лисиц (33 зверя) в течение 360 суток, 100 % енотовидных собак (30 зверей), 100 % тхорзофреток (15 зверей) в течение 180 суток после введения вакцины. На основе полученных результатов доказано, что аттенуированный штамм РВ-97 вируса бешенства является безопасным для целевых видов животных. При проведении экспериментов на всех целевых животных установлено, что вакцина является безопасной и может быть рекомендована для дальнейшего применения.

### Введение

В соответствии с требованиями всемирных организаций ВОЗ, ФАО и МЭБ (OIE) одним из важнейших международных критериев оценки биологической и экологической безопасности среды обитания человека является бешенство, в том числе диких плотоядных животных [1, 2]. От бешенства в мире ежегодно гибнет более 1 миллиона животных различных видов. Сложная эпидемическая и эпизоотологическая ситуация по бешенству в настоящее время наблюдается более чем в 110 странах мира [3, 4].

Меры профилактики и борьбы с бешенством очень трудоемки, многообразны и, несмотря на интенсивное их проведение, напряженность эпизоотической ситуации по этой болезни снижается медленно [5, 6, 7]. Одним из главных направлений в программах борьбы с бешенством является вакцинация восприимчивых животных [7, 8, 9].

При выборе вакцины, предназначенной для массовой иммунизации, особое внимание обращают на безопасность применения препа-

рата [10, 11, 12]. Безопасность является одним из важнейших критериев живой вакцины, предназначенной для оральной иммунизации диких плотоядных животных против бешенства [1]. Абсолютно безопасных биопрепаратов нет, однако, количество осложнений при их применении в сотни и тысячи раз меньше числа случаев патологии, которая может наблюдаться при инфекционных заболеваниях. В последние годы значительное количество научных исследований было посвящено выяснению вопроса безопасности оральной иммунизации в аспекте возможности реверсии патогенности аттенуированных вакцинных штаммов вируса бешенства при их естественном пути поступления [1, 4, 5].

Тестирование безопасности каждой партии конечного продукта проводится с целью обнаружения любых аномальных местных и общих побочных реакций у иммунизированных животных.

Цель данного исследования заключалась в оценке безопасности вакцины против бешенства диких плотоядных животных живой «Ферараби-вак».

## Объекты и методы исследований

Антигенный вакцинный материал. Для изготовления живой антирабической вакцины для орального применения «Ферарабивак» использовали аттенуированный штамм вируса бешенства РВ-97, депонированный в коллекции штаммов микроорганизмов ФГБУ «ВНИИЗЖ». Суспензия вируса получена в процессе репродукции вируса бешенства штамма РВ-97 в суспензионной перевиваемой клеточной линии ВНК-21/2-17. Исходный титр вируса составлял 6,5-7,0 lg ККИД<sub>50</sub>/см<sup>3</sup>.

Животные. Для изучения безвредности вакцинных препаратов в качестве модели использовали серонегативных по бешенству: 75 рыжих и серебристо-черных лисиц в возрасте 9-12 месяцев, 72 енотовидных собаки в возрасте 9-12 месяцев и 34 тхорзофреток в возрасте 6-9 месяцев.

Тестирование вакцины на безвредность. Для тестирования безопасности вакцины здоровых серонегативных целевых животных иммунизировали per os 10-кратной оральной иммунизирующей дозой вакцинного препаратов. Одна доза вакцины представляет собой 2,0 см<sup>3</sup> суспензии аттенуированного штамма РВ-97 вируса бешенства с титром 6,5-7,0 lg ККИД<sub>50</sub>/см<sup>3</sup>. От зверей отбирали пробы слюны и крови, которые исследовали на чувствительной монослойной клеточной линии N2a в соответствии с требованиями МЭБ (OIE) и ткани головного мозга, которые анализировали в реакции флуоресцен-

ции. Пробы слюны лисиц, енотовидных собак и тхорзофреток отбирали через 1, 2, 3, 5, 14, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 и 90 суток после иммунизации. Пробы крови от опытных и контрольных животных отбирали через 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 180, 360 суток после иммунизации.

Вакцину считали безвредной, если ни у одного из животных не наблюдалось побочных реакций и ни одно животное не пало по причине, связанной с введением вакцины, а также по результатам анализа не выявляется вакцинный вирус бешенства [1].

Отбор проб сыворотки крови и головного мозга. При отборе проб тканей головного мозга животных руководствовались утвержденными «Методическими указаниями по отбору и пересылке проб головного мозга, сывороток крови и костной ткани с целью диагностики бешенства животных и оценки эффективности оральных антирабических вакцин» [13].

Реакция иммунофлуоресценции (РИФ). Постановку прямого варианта РИФ осуществляли в соответствии с требованиями МЭБ (OIE) [1].

Выделение вируса бешенства из слюны и крови животных. Процедуру выделения вирусного вируса бешенства из слюны и крови животных проводили в соответствии с ГОСТ 26075-2013 в монослойной клеточной линии мышины нейробластомы N2a с применением антирабического иммуноглобулина G, меченого флуоресцеинизотиоцианатом (ФИТЦ), который при наличии штамма РВ-97 вируса бешенства дает специфическое изумрудное свечение [14, 15].

Таблица 1

Результаты исследования проб слюны, полученных от диких плотоядных животных, на наличие вируса бешенства

Сутки после вакцинации	Лисицы		Енотовидные собаки		Тхорзофретки	
	опытная группа	контрольная группа	опытная группа	контрольная группа	опытная группа	контрольная группа
	32 зверя	10 зверей	32 зверя	10 зверей	14 зверей	5 зверей
1	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-
20	-	-	-	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-
40	-	-	-	-	-	-
50	-	-	-	-	-	-
60	-	-	-	-	-	-
70	-	-	-	-	-	-
80	-	-	-	-	-	-
90	-	-	-	-	-	-

Примечание: «-» - отрицательный результат.

## Результаты исследований

Вакцину против бешенства диких плотоядных животных живую «Ферарабивак» исследовали на безвредность. Для работы использовали 42 лисицы, которых разделяли на опытную (32 лисицы) и контрольную группу (10 лисиц), 42 енотовидных собаки, которых также разделяли на опытную (32 зверя) и контрольную группу (10 зверей), 19 тхорзофреток, которых разделяли на опытную группу (14 зверей) и контрольную группу (5 зверей). Животных опытных групп иммунизировали per os 10-кратной иммунизирующей дозой вакцины и в дальнейшем проводили исследование проб слюны, крови и тка-

Таблица 2

**Результаты исследования проб крови, полученных от диких плотоядных животных, на наличие вируса бешенства при анализе в чувствительной клеточной линии N2a**

Сутки после вакцинации	Лисицы		Енотовидные собаки		Тхорзофретки	
	опытная группа	контрольная группа	опытная группа	контрольная группа	опытная группа	контрольная группа
	32 зверя	10 зверей	32 зверя	10 зверей	14 зверей	5 зверей
10	-	-	-	-	-	-
20	-	-	-	-	н/и	н/и
30	-	-	-	-	-	-
40	-	-	-	-	н/и	н/и
50	-	-	-	-	н/и	н/и
60	-	-	-	-	-	-
70	-	-	-	-	н/и	н/и
80	-	-	-	-	н/и	н/и
90	-	-	-	-	-	-
180	-	-	-	-	-	-
360	-	-	-	-	-	-

Примечание: «-» - отрицательный результат, н/и – исследования не проводились.

Таблица 3

**Результаты исследования проб тканей головного мозга, полученных от диких плотоядных животных, на наличие вируса бешенства в РИФ в чувствительной клеточной линии N2a**

Сутки после вакцинации	Лисицы		Енотовидные собаки		Тхорзофретки	
	РИФ	в КК N2a	РИФ	в КК N2a	РИФ	в КК N2a
10	-	-	-	-	-	-
20	-	-	-	-	н\и	н\и
30	-	-	-	-	-	-
40	-	-	-	-	н\и	н\и
50	-	-	-	-	н\и	н\и
60	-	-	-	-	-	-
70	-	-	-	-	н\и	н\и
80	-	-	-	-	н\и	н\и
90	-	-	-	-	-	-
180	-	-	-	-	-	-
360	-	-	н\и	н\и	н\и	н\и

Примечание: РИФ – реакция иммунофлуоресценции, КК N2a – монослойная клеточная линия мышины нейробластомы N2a, «-» - отрицательный результат при котором отсутствует специфическое свечение в поле флуоресцентного микроскопа, н/и – исследования не проводились.

ней головного мозга на наличие вируса бешенства. Контрольным животным вводили per os такой же объем физиологического раствора.

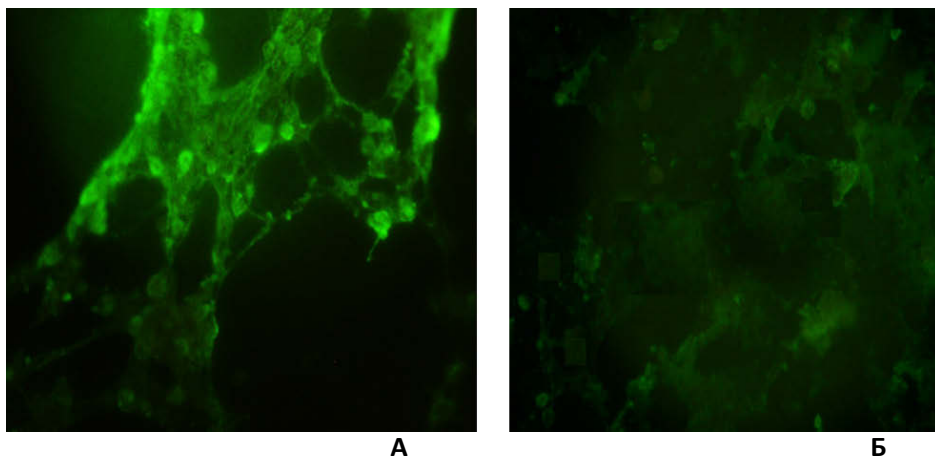
На первом этапе проводили исследования пробы слюны и крови опытных и контрольных животных. Пробы слюны лисиц, енотовидных собак и тхорзофреток отбирали через 1, 2, 3, 5, 14, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 и 90 суток после иммунизации и анализировали при выделении вируса в монослойной клеточной линии мышины нейробластомы N2a с применением антирабического иммуноглобулина G, меченого ФИТЦ. Результаты исследований представлены в таблице 1, из которой следует, что вакцинный вирус бешенства из проб слюны в культуре клеток не был выделен.

Параллельно в клеточной линии N2a проводили выделение вируса бешенства из крови лисиц, енотовидных собак и тхорзофреток, орально иммунизированных вакциной против бешенства диких плотоядных животных живой «Ферарабивак» из аттенуированного штамма РВ-97. Пробы крови от опытных и контрольных животных отбирали через 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 180, 360 суток после иммунизации. Результаты исследований представлены в таблице 2, из которой следует, что вакцинный вирус бешенства из проб крови в культуре клеток не был выделен.

На следующем этапе проводили исследования тканей головного мозга животных. Для этого была сформирована отдельная экспериментальная группа зверей, в которую вошли 33 рыжих лисиц, 30 енотовидных собак и 15 тхорзофреток. Животных иммунизировали вакциной против бешенства диких плотоядных животных живой «Ферарабивак» орального применения в количестве 10 иммунизирующих доз. Проводили убой животных каждого вида в количестве 3 зверей через 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 180 и 360 суток

и отбирали фрагменты тканей головного мозга. Полученные образцы исследовали в РИФ и проводили выделения вируса бешенства в монослойной клеточной линии N2a. Полученные данные представлены в таблице 3 и на рисунке.

Как видно из данных таблицы 3, вакцинный вирус бешенства не был выделен из тканей головного мозга испытуемых животных в



**Рис. – Результаты РИФ для положительного контроля, содержащего вакцинный вирус бешенства штамма РВ-97 (А) и проб головного мозга диких плотоядных животных (Б), иммунизированных антирабической живой вакциной «Ферарабивак» (50х)**

различные сроки после вакцинации. Согласно Кодексу здоровья наземных животных инкубационный период бешенства варьирует и измеряется 6 месяцами [1]. Из этих материалов можно сделать вывод, что аттенуированный вакцинный штамм РВ-97 вируса бешенства в составе вакцины против бешенства диких плотоядных животных живой «Ферарабивак» является безопасным для целевых животных.

#### **Обсуждение**

Известно, что при выборе антирабической вакцины, предназначенной для массовой иммунизации, особое внимание обращают на безопасность использования препарата [10, 11, 12]. В соответствии с международными требованиями МЭБ (OIE) [1] безопасность живой вакцины против бешенства для оральной иммунизации диких плотоядных животных является одним из важнейших критериев её качества [1]. Исходя из этого, было проведено исследование разработанной в ФГБУ «ВНИИЗЖ» вакцины против бешенства диких плотоядных животных живой «Ферарабивак». В соответствии с требованиями Руководства по диагностическим тестам и вакцинам для наземных животных [1] анализ безопасности полученной вакцины проводили с применением перевиваемой монослойной клеточной линии мышины нейробластомы N2a с целью выделения возбудителя бешенства и детекции его белковых составляющих с помощью антирабического иммуноглобулина G, меченого ФИТЦ. Данные методы широко применяются и другими авторами для выделения вируса бешенства [2, 5, 6, 7, 10, 14]. В работе применяли диких плотоядных животных, а именно лисиц, енотовидных собак и тхорзорфреток, которые

являются целевыми видами животных для проведения антирабической вакцинации [4, 5, 6, 7, 9, 11, 15]. Животных опытных групп иммунизировали *per os* 10-кратной иммунизирующей дозой вакцины и в дальнейшем проводили исследование проб слюны, крови и тканей головного мозга на наличие вируса бешенства в соответствии с рекомендациями МЭБ (OIE) и данными других исследователей [1, 5, 7, 8, 9, 13, 14]. Контрольным жи-

вотным вводили *per os* такой же объем физиологического раствора. По результатам работы было выявлено, что ни в одном из исследуемых биологических материалов, полученных от вакцинированных животных, не был выделен вирус бешенства. В пробах контрольных животных возбудитель бешенства также не был детектирован. Аналогичные результаты были получены ранее при анализе на безопасность других высококачественных антирабических вакцин [5, 7, 10, 12]. При проведении экспериментов на всех целевых животных доказано, что разработанная вакцина является безопасной и может быть рекомендована для дальнейшего использования.

#### **Заключение**

Проведено исследование по изучению безвредности антирабической живой вакцины «Ферарабивак» орального применения для диких плотоядных животных.

Установлено, что у 32 лисиц и 32 енотовидных собак, а также у 14 тхорзорфреток после иммунизации вакцинный вирус бешенства в крови и слюне в монослойной культуре клеток мышины нейробластомы N2a не был выявлен.

При исследовании тканей головного мозга у 33 лисиц в течение года, у 30 енотовидных собак и 15 тхорзорфреток в течение 180 суток вакцинный вирус бешенства не был выделен в высокочувствительной монослойной клеточной линии мышины нейробластомы N2a и не был детектирован в реакции иммунофлуоресценции.

При проведении экспериментов на всех целевых животных установлено, что вакцина является безопасной и может быть рекомендована для дальнейшего применения.

### Библиографический список

1. OIE. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals. – Paris, 2018. – Chapter 3.1.17. – P. 578-612.
2. Макаров, В.В. Бешенство рукокрылых и человек / В.В. Макаров, Д.А. Лозовой, Н.И. Брико // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2016. – № 6. – С. 3-8.
3. Chen J. Epidemiological and Genetic Characteristics of Rabies Virus Transmitted Through Organ Transplantation / J. Chen, G. Liu, T. Jin, R. Zhang [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2018. – V.8: 86.
4. Чупин, С.А. Генетическая характеристика изолятов вируса бешенства, выделенных на территории Владимирской области / С.А. Чупин, М.И. Доронин [и др.] // Ветеринария сегодня. – 2015. – № 4 (15). – С. 46-48.
5. Груздев, К.Н. Бешенство животных / К.Н. Груздев, А.Е. Метлин. – Владимир: ФГБУ «ВНИИЗЖ», 2019. – 394 с.
6. Груздев К.Н., Недосеков В.В. Бешенство животных. – М.: «Аквариум», 2001. – 304 с.
7. Рыбаков, С.С. Безопасность и иммуногенность оральных антирабических вакцин / С.С. Рыбаков, Е.В. Белик, А.Е. Метлин [и др.] // Ветеринария. – 2010. – № 8. – С. 18-22.
8. Методические рекомендации по борьбе с бешенством животных / А.Е. Метлин, С.С. Рыбаков, Е.В. Белик [и др.]. – М.: 2009. – 58 с.
9. Пухова, Н.М. Способы борьбы с бешенством плотоядных животных / Н.М. Пухова, А.Я. Самуйленко, Н.К. Еремец [и др.] // Ветеринария и кормление. – 2014. – № 6. – С. 48-50.
10. Балашов А.Н. Оценка эффективности и безопасности применения для КРС инактивированных антирабических вакцин из штамма «ВНИИЗЖ» с использованием разных адьювантов / А.Н. Балашов, Д.А. Лозовой, М.И. Доронин [и др.] // Ветеринария сегодня. – 2019. – № 4– С. 37-42.
11. Макаров В.В. Оральная вакцинация лисиц против бешенства безальтернативна // Вестник Российской академии сельскохозяйственных наук. – 2010. – № 2. – С. 57-58.
12. Назаров Н.А. Оценка качества антирабической оральной вакцинации диких плотоядных животных в Российской Федерации в 2008-2014 гг. / Н.А. Назаров, А.Ю. Сухарьков, Е.В. Чернышева [и др.] // Труды Федерального центра охраны здоровья животных. – 2015. – Т.13. – С. 31 - 42.
13. Методические указания по отбору и пересылке проб головного мозга, сывороток крови и костной ткани с целью диагностики бешенства животных и оценки эффективности оральных антирабических вакцин / Е.В. Чернышова, А.Ю. Сухарьков, А.Е. Метлин [и др.]. - ФГУ «ВНИИЗЖ». – Владимир: 2010. – 23 с.
14. Comparative analysis of Mouse Inoculation Test and Virus Isolation in Cell Culture for rabies diagnosis in animals of Parana, Brazil / T.F. Corona, B. Böger, T.D. Rocha, W.K. Svoboda, E.C. Gomes // Rev Soc Bras Med Trop. 2018 Jan-Feb; 51(1):39-43.
15. ГОСТ 26075-2013 Животные. Методы лабораторной диагностики бешенства: межгосударственный стандарт / Межгос. Совет по стандартизации, метрологии и сертификации (МГС). – М.: Стандартиформ, 2014. – 15 с.

### ASSESSMENT OF THE SAFETY OF ANTIRABIC LIVE VACCINE «FERARABIVAK» FOR WILD CARNIVORES

Shishkov A.V., Lozovoy D.A., Balashov A.N.  
FSBI «ARRIAH» Federal center for animal health

600901, Vladimir, Yuryevets urban district, tel. 8(4922) 26-06-14, tel/fax 26-15-73 e-mail: shishkov@arriah.ru

*Key words: rabies, RV-97 strain, anti-rabic vaccine, oral immunization, vaccine harmlessness.*

*Special attention is paid to improving the quality of rabies prevention among wild carnivores in the Russian Federation and around the world. The effectiveness and quality of modern oral vaccine preparations are directly combined with the determination of safety for animals, and are one of the necessary areas of research of the properties of vaccine preparations. In FSBI «ARRIAH» a vaccine against rabies in wild carnivores live «Ferarabivak», which was studied for security applications to target animals. An attenuated rabies virus of the RV-97 strain was used as an antigenic viral material for the production of the vaccine preparation. To study the harmlessness of vaccine preparations, seronegative rabies patients were used as a model: 75 red and silver-black foxes at the age of 9-12 months, 72 raccoon dogs at the age of 9-12 months, and 34 ferret mustela furo at the age of 6-9 months. Virus isolation and detection were conducted in the mouse neuroblastoma cell line and in the immunofluorescence reaction (IFR) using an anti-rabic immunoglobulin labeled with a fluorescent dye. In the study of vaccine safety it is established that the rabies virus strain RV-97 in the blood and saliva after vaccination was detected in 100% of foxes (32 animals) and 100% raccoon dogs (32 animals), as well as 100% ferret mustela furo (14 animals). In brain samples using the IFR method, the rabies virus was not detected in 100 % of foxes (33 animals) during 360 days, 100% of raccoon dogs (30 animals), 100% of ferret mustela furo (15 animals) during*

180 days after the introduction of the vaccine. Based on the results obtained, it is proved that the attenuated strain RV-97 of the rabies virus is safe for target animal species. When conducting experiments on all target animals, it was found that the vaccine is safe and can be recommended for further use.

#### Bibliography

1. OIE. *Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals*. – Paris, 2018. – Chapter 3.1.17. – P. 578-612.
2. Makarov, V.V. *Bat and humans rabies* / V.V. Makarov, D.A. Lozovoy, N.I. Briko // *Epidemiology and infectious diseases. Topical issue*. – 2016. – № 6. – P. 3-8.
3. Chen J. *Epidemiological and Genetic Characteristics of Rabies Virus Transmitted Through Organ Transplantation* / J. Chen, G. Liu, T. Jin, R. Zhang [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol*. – 2018. – V.8: 86.
4. Chupin, S.A. *Genetic characteristics of rabies virus isolates isolated in the Vladimir region* / S.A. Chupin, M.I. Doronin [et al.] // *Veterinary today*. – 2015. – № 4 (15). – P. 46-48.
5. Gruzdev, K.N. *Animals rabies* / K.N. Gruzdev, A.E. Metlin. – Vladimir: FSBEI «ARRIAH», 2019. – 394 p.
6. Gruzdev K.N., Nedosekov V.V. *Animals rabies*. – M., «Aquarium», 2001. – 304 p.
7. Rybakov, S.S. *Safety and immunogenicity of oral anti-rabies vaccines* / S.S. Rybakov, E.V. Belik, A.E. Metlin [et al.] // *Veterinary*. – 2010. – № 8. – P. 18-22.
8. *Methodological recommendations for the control of rabies in animals* / A.E. Metlin, S.S. Rybakov, E.V. Belik [et al.]. – M., 2009. – 58 p.
9. Pukhova, N.M. *Methods of rabies control in carnivores* / N.M. Pukhova, A.Y. Samuylenko, N.K. Eremets [et al.] // *Veterinary and feeding*. – 2014. – № 6. – P. 48-50.
10. Balashov A.N. *Evaluation of effectiveness and safety of inactivated anti-rabies vaccines from the «ARRIAH» strain for cattle using of different adjuvants* / A.N. Balashov, D.A. Lozovoy, M.I. Doronin [et al.] // *Veterinary today*. – 2019. – № 4– P. 37-42.
11. Makarov V.V. *Oral vaccination of foxes against rabies without alternatives* // *Vestnik of the Russian Academy of Agricultural Sciences*. – 2010. – № 2. – P. 57-58.
12. Nazarov N.A. *Evaluation of the quality of anti-rabic oral vaccination of wild carnivores in the Russian Federation in 2008-2014* / N.A. Nazarov, A.Y. Sukharkov, E.V. Chernyshova [et al.]; // *Works of the Federal center for animal health protection*. – 2015. – V.13. – P. 31 - 42.
13. *Guidelines for the selection and transfer of samples of brain, blood serum and bone tissue for the purpose of diagnosing animal rabies and evaluating the effectiveness of oral anti-rabies vaccines* / E.M. Chernyshova, A.Y. Sukharkov, A.E. Metlin [et al.]. - FSI «ARRIAH». – Vladimir: 2010. – 23 p.
14. *Comparative analysis of Mouse Inoculation Test and Virus Isolation in Cell Culture for rabies diagnosis in animals of Parana, Brazil* / T.F. Corona, B. Böger, T.D. Rocha, W.K. Svoboda, E.C. Gomes // *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018 Jan-Feb; 51(1):39-43.
15. SAUS 26075-2013 *Animals. Methods of laboratory diagnostics of rabies: interstate standard* / Interstate. Council for standardization, Metrology and certification (IGU). – M.: Standartinform, 2014. – 15 p.