

УДК 619:616.98:578.824.1-084(476)

Н. А. КОВАЛЕВ, Д. В. БУЧУКУРИ

ИЗУЧЕНИЕ БЕШЕНСТВА И РАЗРАБОТКА СРЕДСТВ И СПОСОБОВ ЕГО ПРОФИЛАКТИКИ В БЕЛАРУСИ

*Институт экспериментальной ветеринарии им. С. Н. Вышелесского,
Минск, Республика Беларусь, e-mail: bievnt@tut.by*

(Поступила в редакцию 04.04.2014)

Бешенство – абсолютно смертельное острое вирусное заболевание, поражающее человека и всех теплокровных животных, распространено во многих странах мира, в том числе и в Беларуси. По своей социально-экономической значимости оно занимает одно из ведущих мест в инфекционной патологии. Поэтому его изучению, разработке мер профилактики и борьбы с ним уделяется исключительно важное внимание.

Бешенство известно человечеству с древних времен. Оно постоянно привлекало внимание исследователей. Однако глубокое экспериментальное изучение заболевания началось во второй половине XIX столетия исследованиями Пастера и его сотрудников, открывшими антирабические прививки. В СССР изучение бешенства на современной научной основе связано с именами И. И. Мечникова и Н. Ф. Гамалеи, основавшим в 1886 г. в Одессе вторую в мире после Парижской пастеровскую станцию.

В Беларуси изучение бешенства получило свое развитие в начале XX столетия. В 1924 г. на базе Минской пастеровской станции, открытой в 1911 г. в г. Минске, и химико-бактериологической лаборатории был организован Белорусский санитарно-бактериологический институт (ныне РНПЦ «Институт эпидемиологии и микробиологии»), в составе которого создан пастеровский отдел. Он являлся организационно-методическим центром по борьбе с бешенством в республике. В задачи отдела входило изготовление антирабической вакцины и снабжение ею пастеровских пунктов в республике. Большая работа проводилась по децентрализации антирабических прививок и приближению их к населению. Одновременно с этим проводились научные исследования: был разработан метод определения иммуногенности антирабических вакцин путем внутрикожного заражения мышей в волярную поверхность передней лапки; изучались методы получения сухой фенолизированной антирабической вакцины; большое внимание уделялось изучению эпидемиологии и специфической профилактики заболевания.

В последние годы в институте проводятся исследования по изучению эпидемиологии бешенства, усовершенствованию антирабической помощи населению в Беларуси, скринингу эффективных ингибиторов вируса бешенства и другим вопросам.

В результате многолетних исследований препаратов фармакопейного статуса было выявлено более 20 препаратов, обладающих ингибирующим действием на вирус бешенства. Антивирусную активность проявляли: вирозол, линкомицин, ремантадин, рифампицин, резерприн, АТФ, бензонал и др. При введении этих препаратов лабораторным животным, зараженным летальными дозами вируса, выживаемость повышалась на 30–75 % и выше по сравнению с контролем, а инкубационный период удлинялся в 2 раза и более. Применение выявленных ингибиторов в комплексе с антирабической вакциной приводило к повышению эффективности иммунизации.

В 1999 г. Министерством здравоохранения Республики Беларусь рифампицин был разрешен для постэкспозиционного лечения бешенства и в настоящее время применяется в комплексе с вакциной на всей территории Беларуси.

С 70-х годов XX столетия интенсивные всесторонние исследования по бешенству проводятся в отделе вирусных инфекций **Института экспериментальной ветеринарии им. С. Н. Вышелеского**, который возглавил научно-методическую работу по профилактике заболевания в республике и стал одним из ведущих центров изучения бешенства в СССР.

Сотрудниками института была изучена эпизоотическая ситуация по бешенству в республике. Установлена роль отдельных видов животных и цикличность в появлении вспышек заболевания. С помощью моноклональных антител изучена антигенная характеристика вируса бешенства, циркулирующего на территории Беларуси, и установлено, что он относится к первому серотипу.

Впервые экспериментально доказано, что передача вируса бешенства в природных условиях может осуществляться алиментарным путем – от инфицированного трупа через личинок и куколок синей падальной мухи к грызунам, а от них – лисицам. У инфицированных алиментарным путем лисиц заболевание характеризуется удлинением стадии возбуждения и поздним наступлением параличей. Это в определенной степени объясняет механизм поддержания очагов бешенства в природе.

Установлено, что вирус в организме от места проникновения распространяется по нервам центростремительно со скоростью 2–4 мм/ч. Развитие патологического процесса у зараженных вирусом бешенства животных происходит уже во время инкубационного периода, до появления клинических симптомов болезни. Указанный процесс, по данным электронно-микроскопических исследований, характеризуется образованием очагов мультимпликации вирусных частиц в нервных клетках и распадом осевых цилиндров нервных волокон, что дает основание считать инкубационный период при бешенстве бессимптомным периодом болезни, а период выраженного клинического проявления заболевания – продромальной стадией.

У зараженных вирусом бешенства животных в конце инкубационного периода и во время болезни наблюдается диссеминация вируса в различные органы и ткани, которая происходит после накопления его в ЦНС. Выделяется вирус из организма со слюной, а в молоке и моче не обнаруживается. Эти данные представляют определенный интерес для ветсанэкспертизы туш подозреваемых в заражении бешенством животных.

Заболевание животных бешенством сопровождается изменениями со стороны крови, которые в начале болезни характеризуются резким лейкоцитозом, а в конце – общей лейкопенией, нейтрофилией, лимфо- и эозинопенией, эритроцитозом и гиперхромемией. Наряду с этим отмечается прогрессирующее уменьшение сахара, увеличение общего белка, альфа- и бета-глобулиновых фракций сыворотки крови. Параллельно, с 10–15-го дня после заражения, нарастают титры специфических антител в крови, что имеет диагностическое значение.

В отдельных опытах показано, что некоторые собаки и лисицы после экспериментального заражения могут заболеть бешенством в легкой атипичной форме и после выздоровления (до 31 дня) выделять вирус со слюной, однако вирус выделяется очень в низком титре, следовательно, такие животные вряд ли могут представлять серьезную опасность как источник инфекции.

С целью усовершенствования диагностики бешенства впервые в СССР разработан метод прижизненной диагностики заболевания с помощью иммунофлюоресцентного исследования отпечатков роговицы, который позволяет поставить диагноз не только во время болезни, но и за 1–5 дней до появления клинических признаков. Положительная иммунофлюоресценция роговицы появляется одновременно с началом выделения вируса со слюной инфицированных животных, что свидетельствует о возможности использования метода для решения вопроса о раннем назначении прививок пострадавшим. Высокая эффективность метода подтверждена при испытании его в Центральной ветеринарной лаборатории Министерства сельского хозяйства СССР и 5 республиканских и областных ветеринарных лабораториях.

На основании экспериментальных исследований и результатов производственных испытаний разработана Методика прижизненной диагностики бешенства методом иммуофлюоресцентного исследования отпечатков роговицы, которая одобрена Научно-техническим советом Министерства сельского хозяйства СССР и приказом Главного управления ветеринарии от 30 января 1972 г. рекомендована для практического применения.

Эффективность метода подтверждена исследованиями сотрудников РНПЦ «Институт эпидемиологии и микробиологии» и узаконена Инструкцией по использованию корнеального теста для прижизненной экспресс-диагностики бешенства у человека и животных (утв. 6 марта 2008 г. первым заместителем Министра здравоохранения Беларуси и начальником Главветуправления Минсельхозпрода Беларуси, рег. №0580807).

Разработаны также и предложены в качестве дополнительных методов диагностики бешенства и определения напряженности антирабического иммунитета иммунопероксидазный, аллергический методы (а.с. СССР № 1293884 от 01.11.1986 г., авт. Н. А. Ковалев, А. С. Шашенько, В. П. Давыденко), реакция непрямой (пассивной) геагглютинации и ускоренная биопроба на облученных гамма-лучами и обработанных гидрокортизоном белых мышах.

Наиболее значимые исследования проведены белорусскими учеными в области разработки средств и способов специфической профилактики бешенства.

Основываясь на данных литературы о том, что напряженность антирабического иммунитета не всегда зависит от количества введенного антигена, а в значительной степени связана с распределением инъекции во времени, были предприняты исследования по повышению эффективности постинфекционной (вынужденной) антирабической вакцинации путем усовершенствования схемы прививок. В результате была предложена сокращенная трехдневная схема постинфекционных антирабических прививок с отдаленной инъекцией через 16 дней, которая одобрена Научно-техническим советом Министерства сельского хозяйства СССР и в 1968–1970 гг. с положительным эффектом испытана в производственном опыте в Беларуси, Казахстане и ряде автономных республик, краев и областей РСФСР на 26 322 подозреваемых в заражении бешенством животных. На основании этих данных схема прививок была включена в «Наставление по применению сухой антирабической фенолвакцины» (утв. 10 марта 1971 г. Главветупром Министерства сельского хозяйства СССР), что позволило значительно уменьшить расход вакцины и затраты труда.

Одной из основных мер профилактики бешенства была и остается антирабическая вакцинация. Антирабическая вакцина для парентерального применения животным в Беларуси не производилась и ее приходилось покупать за рубежом. Исходя из этого в институте были проведены исследования по разработке отечественной антирабической вакцины и технологии ее изготовления.

Сконструированная жидкая культуральная инактивированная сорбированная антирабическая вакцина «БЕЛРАБ» в качестве вирусосодержащего материала включает селекционированный нами вакцинный вирус бешенства штамм 71БелНИИЭВ-ВГНКИ (а.с. СССР № 1091393 от 11 ноября 1982 г., авт.: Н. А. Ковалев и др.), выращенный в культуре клеток ВНК-21, ПС или VERO, в качестве инактиватора вируса – тиотропин или димерэтиленимин, в качестве адьюванта – гидроксал при следующих соотношениях компонентов: вирусосодержащий материал штамма «71БелНИИЭВ-ВГНКИ» – 89,07–89,09 %; гидроксал – 10,0; инактиватор вируса теотропин – 0,15 % или димерэтиленимин – 0,03 %.

Способ изготовления вакцины включает культивирование вируса, его инактивацию и конструирование вакцины. Вирус в количестве 0,1–0,2 МИД 50/кл вносят одновременно с клетками ВНК-21, ПС или VERO в концентрации 0,5–0,6 млн кл/мл или на сформированный монослой и выращивают в стационарных и роллерных условиях на среде ИГЛА при 37 °С в течение 4–6 сут. Вирусное сырье инактивируют тиотропином в 0,15%-ной концентрации в течение 24 ч или димерэтиленимином в 0,03%-ной концентрации в течение 12 ч при 37 °С, добавляют гидроксал до конечной концентрации 10 об%.

Разработан также суспензионный способ накопления вирусного штамма 71БелНИИЭВ-ВГНКИ для вакцины на клетках ВНК-21 (пат. Рос. Федерации №2244557 от 21.01.2003 г., авт.: В. И. Жестерев, Т. Ф. Горшкова, О. Г. Лаптева, И. И. Балышева, Н. А. Ковалев, М. М. Усеня), технология которого заключается в следующем. Вирус бешенства штамм 71БелНИИЭВ-ВГНКИ вносят в реактор одновременно с клетками ВНК-21 с исходной концентрацией клеток 0,5–0,6 млн кл/мл и выращивают в суспензии. Культивирование проводят в суспензионной среде ФГМС при 37 °С в течение 3–6 сут при постоянном перемешивании и поддержании рН 7,2–7,4. Хранение при температуре 4–10 °С обеспечивает срок годности вакцины в течение 18 мес со дня изготовления.

На сконструированную вакцину утвержден ТНПА (ТУ, промышленный регламент на изготовление, инструкция по применению) и она зарегистрирована в Республике Беларусь (рег. свидетельство №20-74-10-06). В настоящее время вакцина производится в Институте экспериментальной ветеринарии им. С. Н. Вышелесского и на Витебской биофабрике и полностью обеспечивает потребность в ней Республики Беларусь и некоторых стран СНГ. Применение вакцины в практических условиях показало ее высокую эффективность.

Была разработана также сухая культуральная, инактивированная антирабическая вакцина «РАБИРИФ». Основанием для разработки вакцины послужил тот факт, что производимые в настоящее время антирабические вакцины при постэкспозиционном (после заражения) применении не всегда эффективны. Мы предположили, что повышения эффективности вакцины в таких случаях можно достигать путем добавления к ней химиотерапевтических препаратов, способных подавлять репродукцию инфекционного вируса бешенства и препятствовать проникновению его в ЦНС. По данным литературы и нашим исследованиям, одним из таких препаратов является низкомолекулярное вещество, получаемое из культуральной жидкости лучистого грибка *Streptomyces medioterranei*, – рифампицин, который и был введен в состав вакцины.

При разработке данной вакцины были использованы культуры клеток, штамм вируса и методы его накопления такие же, как при разработке вакцины «БЕЛРАБ», с той лишь разницей, что в ее состав введен рифампицин в количестве 3,75 %, и она подвергнута лиофильной сушке (пат. Респ. Беларусь №12751 от 07.10.2009 г., авт.: Н. А. Ковалев, П. И. Уласович, М. М. Усеня, Д. В. Бучукури).

На сконструированную вакцину утвержден ТНПА (ТУ, опытно-промышленный регламент на изготовление, инструкция по применению). Она зарегистрирована в Республике Беларусь (рег. свидетельство №2075-10-06 БВВИС от 09.11.2006 г.). Вакцина производится в Институте экспериментальной ветеринарии им. С. Н. Вышелесского. Применение ее в практических условиях показало высокую эффективность.

Кроме перечисленных в институте разработаны поливалентные вакцины против бешенства и парвовирусного энтерита плотоядных «Парвораб»; бешенства, парвовирусного энтерита и чумы плотоядных «ТРИВАК»; бешенства, парвовирусного энтерита, чумы и инфекционного гепатита плотоядных.

В связи с тем, что основным источником бешенства в Беларуси являются дикие плотоядные, в основном лисицы, которым введение антирабической вакцины традиционным методом (парентерально) в естественных условиях не выполнимо, в институте впервые в СССР был разработан пероральный метод их вакцинации и вакцина для этой цели (а. с. СССР №11207001 от 1 декабря 1982 г., авт.: Н. А. Ковалев и др.).

Эксперименты на 417 лисицах, енотовидных собаках и волках показали, что у этих животных при пероральном введении сконструированной вакцины из штамма 71 БелНИИЭВ-ВГНКИ в дозе 2–5 см³ с приманками на 21–35-е сутки формируется напряженный антирабический иммунитет. Вакцинный вирус не обладал реверсильностью, был безвредным для лисиц и мелких грызунов даже в больших дозах, хорошо сохранялся во внешней среде.

В соответствии с указаниями Главного управления ветеринарии и Главного управления биологической промышленности Госагропрома СССР по утвержденному ТУ на Грузинском биокомбинате были изготовлены две опытно-промышленные серии вакцины. В 1988 г. вакцина приме-

нена в неблагополучных по бешенству диких плотоядных животных трех районах Белорусской ССР, а также в Донецкой, Ровенской, Сумской, Ворошиловградской областях УССР, Липецкой области РСФСР, Литовской и Грузинской ССР и получен положительный результат. В дальнейшем вакцина широко применялась в Беларуси и других странах. Экономическая эффективность от применения способа пероральной антирабической иммунизации диких плотоядных в очаге инфекции в среднем составляла 21,3 тыс. рос. руб.

Однако применявшаяся длительное время антирабическая вакцина для пероральной иммунизации диких плотоядных животных из штамма вируса 71 БелНИИЭВ-ВГНКИ имела определенные недостатки. В частности, нуждались в усовершенствовании ее антигенная активность, способ изготовления и форма применения. Поэтому нами были исследования по усовершенствованию указанной вакцины.

В результате был селекционирован высокобиологически активный вакцинный вирус бешенства штамм КМИЭВ-94 (2010 г.) и разработана технология его суспензионного культивирования в перевиваемых культурах клеток ВНК-21/13, а также технология производства вакциносодержащих блистерприманок, которые являются не только эффективными, но и относительно мало затратными, что позволяет производить антирабическую вакцину для пероральной вакцинации диких плотоядных животных в промышленных масштабах (патент РБ № 13935 от 27.09.2010, авт.: Д. В. Бучукури, Н. А. Ковалев, А. А. Гусев, М. М. Усеня, П. А. Красочко, Т. А. Савельева, Т. Н. Буркун).

На вакцину утверждена ТНПА, она зарегистрирована в Республике Беларусь (рег. свидетельство № 28-23-10-09 БВВТТ от 07.05.2009 г.) и выпускается в Институте экспериментальной ветеринарии им. С. Н. Вышелесского.

Применение вакциносодержащих блистерприманок в некоторых неблагополучных по бешенству местностях способствовало снижению заболеваемости диких плотоядных животных указанным заболеванием, однако в целом по республике пероральная вакцинация диких плотоядных животных ввиду ограниченных масштабов его применения до последнего времени существенного влияния на эпизоотическую ситуацию по бешенству не оказывала. И только когда в 2011–2012 гг. разными способами, в том числе с помощью авиации, на территории 114 672 км² было разбросано 1720 тыс. вакциносодержащих приманок, заболеваемость животных снизилась с 1399 случаев в 2010 г. до 348 случаев в 2012 г. (за 9 мес.).

Таким образом, за сравнительно короткий срок белорусскими учеными-вирусологами были успешно проведены исследования по разработке отечественных антирабической и поливалентных вакцин, что позволило в значительной мере снизить заболеваемость животных на территории Беларуси и защитить население республики от этого опасного заболевания.

Литература

1. Горелько, К. П. К вопросу о состоянии антирабической помощи населению Беларуси / К. П. Горелько, Д. Е. Зибицкер // Тез. докл. IV Съезда гигиен., эпидем., микробиол. и инфекц. Беларуси. – Минск, 1971. – С. 251–252.
2. Диагностика бешенства методом радиоактивно меченных антител / Н. А. Ковалев [и др.] // Профилактика и ликвидация инфекционных болезней с.-х. животных: материалы науч.-произв. конф. – Минск, 1971. – С. 47–49.
3. Диагностика бешенства с помощью иммунопероксидазной реакции / Н. А. Ковалев [и др.] // Актуальные вопросы вет. вирусол.: материалы V Всесоюз. вет. вирусол. конф. – Казань, 1980. – С. 42.
4. Зибицкер, Д. Е. О работе антирабических пунктов в БССР за 7 лет (1949–1955) / Д. Е. Зибицкер, В. И. Короткевич, М. Г. Миликова // Сб. науч. тр. Белорус. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены. – Минск, 1955. – С. 19–23.
5. Зибицкер, Д. Е. Об определении иммуногенности антирабической вакцины путем внутрикожного заражения иммунизированных мышей фиксированным вирусом бешенства / Д. Е. Зибицкер, В. И. Короткевич // Сб. науч. тр. Белорус. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены. – Минск, 1955. – С. 162–167.
6. Ювелеў, Б. М. Шаленства на БССР. Мерапрыемствы па змаганні з ім сярод людзей і жывёл / Б. М. Ювелеў. – Мінск: Выд. БДМІ, 1930. – 111 с.
7. Ковалев, Н. А. Белковый спектр крови и уровень специфических антител у животных при уличном бешенстве и антирабической вакцинации / Н. А. Ковалев, М. П. Гобзем, А. С. Шашенко // Ветеринарная наука производству: сб. науч. тр. – Минск, 1972. – Т. X. – С. 99–104.

8. *Ковалев, Н.А.* Экспериментальное изучение некоторых путей передачи бешенства: 7-й доклад сов. ученых к XIX Всемир. вет. конгрессу / Н.А. Ковалев, В.А. Седов. – М., 1971. – С. 113–115.
9. *Ковалев, Н.А.* Вирусы и прионы в патологии животных и человека / Н.А. Ковалев, П.А. Красочко. – Минск: Беларуская навука, 2012. – 426 с.
10. *Ковалев, Н.А.* Вопросы диагностики и пути усовершенствования лабораторной диагностики и специфической профилактики бешенства: автореф. ... дис. д-ра вет. наук / Н.А. Ковалев; Витеб. акад. вет. мед. Витебск, 1975. – 32 с.
11. *Ковалев, Н.А.* Временная методика прижизненной диагностики бешенства методом иммунофлюоресцентного исследования отпечатков роговицы / Н.А. Ковалев. – Минск, 1973. – 3 с.
12. *Ковалев, Н.А.* Изменение нервных клеток и волокон центральной нервной системы кошки в инкубационном периоде бешенства / Н.А. Ковалев, А.И. Ювченко, А.С. Шашенко // Архив патологии. – 1973. – №9(35). – С. 22–25.
13. *Ковалев, Н.А.* Иммунофлюоресцентные исследования отпечатков роговицы при бешенстве / Н.А. Ковалев, А.С. Шашенко // Ветеринария. – 1970. – №9. – С. 44–46.
14. *Ковалев, Н.А.* Методические рекомендации по диагностике бешенства домашних животных кожной аллергической пробой / Н.А. Ковалев. – Минск, 1982. – 2 с.
15. *Ковалев, Н.А.* Некоторые особенности эпизоотологии бешенства / Н.А. Ковалев // Актуальные вопросы вет. вирусологии: материалы 11-го Всесоюз. вет. вирус. конф. – М., 1965. – Ч. 2. С. 82–83.
16. *Ковалев, Н.А.* О размножении вируса бешенства в организме животных / Н.А. Ковалев, А.С. Шашенко, А.Г. Драгун // Материалы респ. науч.-практ. конф. по зоонозным болезням. – Минск, 1974. – С. 63–64.
17. *Ковалев, Н.А.* Образование антирабического иммунитета в условиях ускоренного курса иммунизации при однократной отдаленной инъекций и последующей ревакцинации / Н.А. Ковалев, Д.Е. Зибицкер // ЖМЭИ. – 1966. – №12. – С. 95–99.
18. *Ковалев, Н.А.* Оральное заражение лисиц уличным бешенством и его значение в распространении инфекции в природе / Н.А. Ковалев, А.С. Шашенко // Материалы науч.-произв. конф. по профилактике и меры борьбы с болезнями молодняка с.-х. животных. – Минск, 1970. – С. 64–66.
19. *Ковалев, Н.А.* Применение гидрокортизона для постановки ускоренной биопробы на бешенство / Н.А. Ковалев, А.С. Шашенко // Науч.-техн. информ. по сел. хоз. МСХ БССР. – 1972. – №9. – С. 2–3.
20. *Ковалев, Н.А.* Применение моноклональных антител для идентификации штаммов вируса бешенства / Н.А. Ковалев, В.П. Давиденко, А.С. Шашенко // Микроорганизмы в сельском хоз-ве: материалы Респ. рабоче-го координ. совещ. – Минск: Наука и техника, 1983.
21. *Ковалев, Н.А.* Применение реакции пассивной гемагглютинации для вирусологических исследований бешенства / Н.А. Ковалев // Материалы респ. науч.-практ. конф. по зоонозным болезням. – Минск, 1974. – С. 60–61.
22. *Ковалев, Н.А.* Противозооотическая эффективность вакцины из штамма вируса бешенства КМИЭВ-94 для пероральной иммунизации диких плотоядных животных против бешенства / Н.А. Ковалев, Д.В. Бучукури, М.М. Усеня // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. аграр. навук. – 2009. – №3. – С. 86–91.
23. *Ковалев, Н.А.* Разработка и изучение эффективности вакцины из штамма вируса 71 БелНИИЭВ-ВГНКИ для иммунизации животных против бешенства / Н.А. Ковалев, Д.В. Бучукури, М.М. Усеня // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. аграр. навук. – 2007. – №2. – С. 80–87.
24. *Ковалев, Н.А.* Скорость проникновения вируса бешенства в центральную нервную систему и значение места инфицирования в развитии заболевания / Н.А. Ковалев // Ветеринарная наука производству: сб. науч. тр. – Минск, 1975. – Т. 13. – С. 25–29.
25. *Ковалев, Н.А.* Современные представления об антигенной характеристике бешенства и эпизоотические особенности течения заболевания / Н.А. Ковалев, М.М. Усеня, Д.В. Бучукури // Ветеринарная наука производству: науч. тр. Ин-та эксперим. вет. им. Вышелесского. – Минск, 2005. – Вып. 38. – С. 526–532.
26. *Ковалев, Н.А.* Содержание форменных элементов и сахара в крови животных при уличном бешенстве / Н.А. Ковалев, А.С. Шашенко // Ветеринарная наука производству: сб. науч. тр. – Минск, 1972. – Т. X. – С. 105–108.
27. *Ковалев, Н.А.* Сокращенная схема антирабических прививок / Н.А. Ковалев, Витеб. акад. вет. мед. // Материалы XIII науч. конф. Грод. с.-х. ин-та. – Минск, 1967. – С. 101–103.
28. *Мишаева, Н.П.* Бешенство в Беларуси. Проблемы защиты населения / Н.П. Мишаева, Л.С. Цвирко, С.П. Павличенко. – Минск, 2004. – 291 с.
29. Об изготовлении сухой фенолизированной антирабической вакцины типа Ферми / В.И. Вотяков [и др.] // Сб. науч. тр. Белорус. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены. – Минск, 1957. – С. 295–301.
30. Опыт получения сухой антирабической вакцины с применением фенола и пенициллина в качестве консерванта / В.И. Вотяков [и др.] // Сб. науч. тр. Белорус. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены. – Минск, 1955. С. 153–161.
31. Разработка вакцины жидкой культуральной инактивированной сорбированной против бешенства и парвовирусного энтерита собак «ПАРВОРАБ» / Н.А. Ковалев [и др.] // Эпизоотология, иммунология, фармакология, санитария. – 2011. – №1. – С. 19–26.
32. Epizootologi de la rage dans la pantiie europeenne de L.U.R.S.S. / N. A. Kovaliov [et al.] // Bull off int. Epiz. – Paris, 1971. – Vol. 75. – P. 811–817.
33. Experimental study of some ways of rabies transmission: XIX congresse mindidal de medicina veterinaries y Zootecnica / N. A. Kovaliov [et al.]. – Ciudad de Mexico, 1971. – Vol. 2. – P. 711–712.

N. A. KOVALEV, D. V. BUCHUKURY

**STUDY OF RABIES AND DEVELOPMENT OF METHODS
OF ITS PROPHYLAXIS IN BELARUS**

Summary

The paper deals with the results of studying rabies in the Belarusian Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology and S.N. Vyshelesky Institute of Experimental Veterinary Medicine.

The data of the research in the sphere of epizootology and epidemiology of rabies in the republic, pathogenesis and improvement of rabies diagnosis are presented. A special attention is paid to the development of vaccines against rabies and methods of oral vaccination of wild carnivores against rabies