

Казанский ордена Ленина ветеринарный  
институт им. Н.Э.Баумана

---

На правах рукописи  
Для служебного пользования  
экз. № 000032

МАМАТОВ НУРПУЛАТ МАМАТОВИЧ

УДК 619:616.98.578.824.11:614.4(575.1)

ЭПИЗООТОЛОГИЯ, БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА  
ВИРУСА И МЕРЫ ВОРЬБЫ С БЕШЕНСТВОМ  
ЖИВОТНЫХ В УЗБЕКСКОЙ ССР

16.00.03 - ветеринарная микробиология, вирусология,  
эпизоотология, микология и иммунология

АВТОРЕФЕРАТ  
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
ДОКТОРА ВЕТЕРИНАРНЫХ НАУК

с.л. А - 3719

Казань 1990

Работа выполнена в Узбекском ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательском ветеринарном институте и во Всесоюзном ордена Трудового Красного Знамени государственном научно-контрольном институте ветеринарных препаратов.

Официальные оппоненты:

1. Равилов Абдулхамит Зарипович - доктор ветеринарных наук, профессор
2. Амфитеатрова Надежда Федоровна - доктор медицинских наук, профессор
3. Квасов Игорь Львович - доктор ветеринарных наук, профессор

Ведущая организация - Белорусский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышеселесского.

Защита состоится " 5 " 03 1990 г. на заседании специализированного совета Д-120.22.01 при Казанском ордена Ленина ветеринарном институте имени Н.Э.Баумана.

/Адр. 420074, г. Казань, ветеринарный институт).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Казанского ордена Ленина ветеринарного института имени Н.Э.Баумана.

Автореферат разослан " 1 " 02 1989 г.

Актуальность проблемы. Коммунистическая партия и Советское правительство основной задачей своей деятельности считают обеспечение условий, направленных на решение продовольственной проблемы и максимальное удовлетворение советского народа продуктами питания.

Производство качественных продуктов животноводства возможно только при наличии здорового скота, свободного от инфекционных болезней. Несмотря на то, что против многих из них имеются эффективные средства специфической профилактики проблема искоренения болезней существует. Наибольшую опасность для человека и животных представляет бешенство, вызываемое нейротропным вирусом, которое, как правило, оканчивается летально.

Со времен Л. Пастера (1804) разработке средств профилактики бешенства людей и животных придается особое значение. В СССР в изучение вопросов бешенства внесли вклад А.И. Саватеев (1927), В.А. Адуцкевич (1948), Н.В. Лихачев (1955, 1959, 1963), В.П. Назаров (1956, 1959, 1969), Р.М. Шен (1958, 1960), М.А. Селимов (1963, 1978), В.Н. Сюрин (1956, 1979), Р.А. Кантарович (1957, 1965, 1979), К.В. Ванаг (1963), К.Н. Бучнев (1976), Н.А. Ковалев (1965, 1975, 1980), Р.К. Сафаров (1972, 1975, 1979), В.А. Ведерников (1976, 1980), П.П. Кузнецов (1977, 1980), Д.Ф. Осидзе (1978, 1980, 1981), В.Л. Черкасский (1979) и многие другие исследователи, которые приводят результаты по совершенствованию и разработке новых средств специфической профилактики, методов диагностики, изучению симптомов проявления болезни, особенностей эпизоотий, биологических свойств вируса. В то же время, несмотря на активные исследования, недостаточно полны сведения по изучению очаговости бешенства.

Последнее десятилетие ознаменовано резким снижением уровня бешенства среди собак и увеличением случаев заболевания диких животных. Создавшаяся ситуация определила необходимость ускоренного и разностороннего изучения бешенства в очагах заболевания с учетом разных географических зон, без чего невозможно разработать эффективные мероприятия по оздоровлению животных от этой болезни. До 1945 г. в республиках Средней Азии основным источником поддержания природных очагов бешенства были волки, а антропоургических очагов - собаки. За последнее время в некоторых областях РСФСР, Украины, Молдавии и Казахстана, в Прибалтийских республиках главным резервуаром бешенства стали дикие плотоядные, в основном - лисицы. "Лисье" бешенство стало проблемой и для республик Средней Азии, в частности для Узбекской ССР. Имеются данные о наличии различий

биологических свойств вирусов бешенства, выделенных в разных географических зонах с признаками, характерными для хозяев-носителей (лиссаподобные вирусы, вирусы "дикопиния", "вирусы летучих мышей" и др.).

Для профилактики животных в СССР, наряду с другими вакцинами широко используют сухую антирабическую фенолвакцину для массовой иммунизации животных. Однако наличие остаточного активного вируса и высокое содержание (20 %) ткани мозга иногда являются причиной поствакцинальных осложнений у животных. Поэтому при разработке средств вакцинопрофилактики необходимо создание безвредных высокоиммуногенных препаратов, обеспечивающих у вакцинированных животных формирование напряженного и длительного иммунитета.

До наших исследований имелись несистематизированные данные по изучению биологических свойств вируса бешенства, выделенного от разных видов животных, циркулирующего на территории Узбекской ССР. Повышенный интерес представляет вопрос изменчивости вируса бешенства в организме некоторых грызунов и диких птиц, "как несвойственных вирусу" резервуаров рабической инфекции.

Успешное решение проблемы бешенства в Узбекской ССР может быть основано на результатах исследований по изучению эпизоотологии, экологии вируса, его биологических свойств, особенностей течения инфекции и наличия высокоиммуногенных безвредных антирабических вакцин. В этой связи становится очевидным необходимость всестороннего углубленного изучения перечисленных вопросов по бешенству животных в разных географических зонах вообще и в Узбекской республике, в частности.

Цель и задачи исследований. Провести комплексное эпизоотологическое изучение очагов бешенства в разных географических зонах Узбекской ССР. Разработать средства специфической профилактики и меры борьбы с бешенством в Узбекской ССР. В связи с поставленной целью в задачу наших исследований входило:

1. Изучить особенности эпизоотологии бешенства животных в Узбекской ССР.
2. Изучить биологические свойства вируса бешенства, выделяемого на территории республики, и дать сравнительную оценку методам лабораторной диагностики бешенства.
3. Разработать и внедрить в ветеринарную практику новую жидкую инактивированную антирабическую вакцину для иммунизации сельскохозяйственных животных, собак и кошек.

4. Разработать и внедрить в ветеринарную практику новую антирабическую вакцину в гранулах для пероральной иммунизации диких плотоядных животных.

Научная новизна работы. Впервые в условиях Узбекской ССР получены данные, наиболее полно характеризующие эпизоотологическую ситуацию по бешенству, установлены некоторые особенности в распространении вируса бешенства разными животными и определено значение их в поддержании очагов инфекции на территории Узбекской ССР. Изучена чувствительность разных лабораторных, сельскохозяйственных, домашних и диких животных к вирусу бешенства.

Вирусологические исследования материала от разных диких животных, обитающих на территории Узбекской ССР, позволили впервые определить носительство вируса бешенства у 17 диких млекопитающих животных и птиц, в том числе у 7 плотоядных, 6 мышевидных грызунов, 3 летучих мышей и одной птицы (беркута).

Впервые штамм "овечий ГНКИ" вируса бешенства адаптирован к ткани мозга молодых ослов, в результате чего получен высокоиммуногенный штамм "0-73 УзНИВИ-ВГНКИ" фиксированного вируса бешенства (авт. св. № 95424 от 14.05.1982 г.). Впервые разработана технология изготовления и контроль антирабической вакцины в гранулах для пероральной иммунизации диких плотоядных животных (авт. св. № 960308 от 09.08.1982 г.). Впервые разработана технология изготовления и контроль жидкой инактивированной вакцины УзНИВИ-ВГНКИ против бешенства сельскохозяйственных животных, собак и кошек (авт. св. № 1032612 от 01.04.1983 г.).

Практическая ценность. В результате проведенных исследований разработаны и утверждены:

- нормативно-техническая документация по изготовлению и контролю жидкой инактивированной вакцины УзНИВИ-ВГНКИ против бешенства сельскохозяйственных животных, собак и кошек, утвержденная ГУВ МСХ СССР в 1985 г. (на опытные партии), ГУВ Госагропрома СССР, 1989 г.
- способ пероральной иммунизации диких плотоядных животных против бешенства, рассмотрен и одобрен ветеринарной секцией НТС МСХ СССР (протокол № 16 от 15.02.1979 г.);
- мероприятия по борьбе с бешенством животных в Узбекской ССР. Рассмотрены и утверждены МСХ УзССР в 1978, 1979, 1981 гг.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены: на Всесоюзной научно-методической конференции по бешенству животных и людей (Самарканд, 1976), на X Всесоюзной конференции по природной очаговости болезней (Душанбе, 1979), на XXVI Всесоюзном

совещании по люминесценции (Самарканд, 1979), на Всесоюзной научно-методической конференции (Новочеркасск, 1985), на Всесоюзных координационных совещаниях (Москва, 1977-1985), а также на заседаниях секции "Зоонозные инфекции" проблемной комиссии АМН СССР "Эпидемиология, клиника, диагностика и профилактика инфекционных заболеваний" (Самарканд, 1978), на заседаниях научно-проблемной комиссии по вирусологии ВГНИ ветпрепаратов Госагропрома СССР (Москва, 1975-1988), на Научно-техническом совете МСХ СССР (Москва, 1979), на республиканской научно-практической конференции по зоонозным болезням (Ташкент, 1977, 1979), на НТС МСХ УзССР (Ташкент, 1977, 1978, 1981), на Ученом совете УзНИВИ (Самарканд, 1971-1987), на межлабораторном совещании сотрудников ВГНИ ветпрепаратов Госагропрома СССР (Москва, 1989).

Основные положения диссертационной работы, представленные для защиты:

результаты изучения эпизоотологии бешенства животных в Узбекской ССР в зависимости от природно-географических зон;

результаты изучения биологических свойств изолятов и штаммов вируса бешенства, выделенных от домашних, сельскохозяйственных, диких млекопитающих животных и птиц в условиях разных географических зон республики;

результаты разработки технологии, методов контроля и изучения иммунобиологических и других свойств жидкой инактивированной вакцины УзНИВИ-ВГНИ против бешенства сельскохозяйственных животных, собак и кошек;

результаты разработки технологии, методов контроля и изучения иммуногенных и других биологических свойств антирабической вакцины в гранулах для пероральной иммунизации диких плотоядных животных.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ отчетных материалов МСХ Узбекской ССР за 1951-1986 гг.  
При изучении эпизоотологии бешенства домашних животных и диких плотоядных с использованием методов математической обработки проведено обобщение и анализ данных ежегодной отчетной документации:

- Главного управления ветеринарии Государственного агропромышленного комитета Узбекской ССР за 1951-1985 гг.;

- республиканской охотинспекции за период 1951-1985 гг. по заболеванию бешенством диких животных в Узбекской ССР;

- республиканских, областных и районных ветеринарных лаборато-

рий УзССР за 1951-1985 гг.;

- отдела землеустройства при республиканском Госагропроме УзССР за 1951-1986 гг.;

- республиканского потребсоюза УзССР за 1969-1986 гг. по заготовке шкур диких плотоядных;

- станций по борьбе с болезнями животных в УзССР за 1959-1986 гг.

Изучение бешенства у домашних животных и диких плотоядных. Бешенство изучали в 37 хозяйствах на 174 больных домашних и сельскохозяйственных животных. В этих хозяйствах заражали 227 домашних и 107 диких животных. От подопытных и контрольных животных для лабораторных исследований использовали пробы крови, слюны, тканей мозга. Для микроскопирования готовили препараты - отпечатки из тканей головного мозга, слюнных желез, лимфатических узлов, мышц и паренхиматозных органов по общепринятой методике.

Изучение биологических свойств изолятов и лабораторных штаммов вируса бешенства, выделенных от домашних и диких животных, и методы лабораторной диагностики болезни. Материал от трупов павших диких животных, отловленных или отстрелянных в разных природно-ландшафтных зонах Узбекской ССР, отбирали для вирусологических исследований по общепринятым методикам. Всего было отобрано для лабораторных исследований 12075 проб материала, в том числе: 1457 проб от хищных млекопитающих, 6288 от грызунов и насекомоядных, 2120 от летучих мышей, 1450 от синантропных и диких птиц и 761 проба от членистоногих (иксодовые клещи) и мух; при контрольном заражении - 27 от собак, 20 от каракульских овец и 15 от ослов.

Выделение и идентификацию вируса бешенства проводили реакцией нейтрализации (РН) на белых мышлах массой 8-10 г методом заражения молодняка мышей и световой микроскопией по выявлению специфических телец Бабеша-Негри. Для контроля специфичности гибели зараженных мышей вирусом бешенства использовали при этом метод иммунофлуоресценции (МФА). На каждую исследуемую пробу материала брали по 6-8 мышей. В первом варианте мышей заражали в мозг 10%-ной суспензией, приготовленной из ткани мозга, в объеме по 0,03 мл и одновременно под кожу кончика носа по 0,02 мл. Во втором варианте исследуемую суспензию вводили только под кожу кончика носа мышей в объеме по 0,05 мл. Специфическую гибель мышей от заражения считали с 5 по 14 день. За оставшимися в живых мышами наблюдали 30 дней.

В процессе проведения работ выделено 354 изолята вируса бешенства, получивших условные обозначения, из которых в дальнейшем под-

вергнуто исследованиям 148 изолятов. Биологические свойства выделенных изолятов и штаммов вируса бешенства изучали на белых мышках, морских свинках, кроликах, кошках, крысах, лисицах, шакалах, собаках, ослах, овцах и крупном рогатом скоте, приобретенных в питомниках и в хозяйствах, благополучных по бешенству. Лисиц и шакалов отлавливали охотники. На проведение опытов в условиях УзНИВИ было получено разрешение Минздрава УзССР.

Влияние высоких температур на сохранение патогенных свойств одного штамма и четырех изолятов уличного вируса бешенства - СК-4464, С-229I, Ш-4547, Л-4225 и "овечий ГНКИ" (их термостабильность) определяли при воздействии на них 35°C и 50°C через 15, 30, 60, 90 и 120 мин, 60°C при экспозиции 5, 10, 15, 20 и 30 мин, 80°C при экспозиции 5, 10, 15, 20 и 30 мин и 100°C при выдерживании 1, 2, 3, 4 и 5 мин. Во всех случаях по истечении срока воздействия суспензией каждой пробы в объеме по 0,03 мл заражали в мозг по 10 б.мышей массой 8-10 г.

На сохранение основных свойств указанных штамма и изолятов вируса изучали также влияние 50%-ного раствора глицерина. Готовили 50%-ный раствор глицерина на физиологическом растворе, pH 7,2-7,4. Вирусосодержащий материал в смеси с раствором глицерина хранили при 4°C и определяли инфекционный титр через 60, 120, 210, 270 и 360 дней. Изучали также инактивирующее действие на штаммы и изоляты вируса бешенства растворов едкого натрия и смеси щелочей - отходов химической промышленности г. Чирчика УзССР. Пять кроликов массой около 2,5 кг заражали разными вирусами бешенства. От них брали мозг, определяли титр вируса, делили на 20 равных весовых частей, помещали в пробирки с 10 мл 5%- и 10%-ными растворами едкого натрия и выдерживали при 37°C. Наличие неинактивированного вируса бешенства определяли соответственно через 3, 5, 10, 15, 30 и 45 мин, а также с устья 1, 2, 3, 4, 5, 10 и 12 мин. В указанные сроки готовили 10%-ную суспензию и по 0,03 мл ввели в мозг белым мышам массой по 9-10 г.

Инактивирующее действие смеси щелочей - отходов химической промышленности на штаммы "овечий-ГНКИ" и изоляты СК-4464, С-449I, Ш-4547, Л-4225 изучали с использованием инфицированной ткани мозга кроликов и б.мышей. Ткань мозга от пяти зараженных кроликов разными изолятами и штаммом делили на 20 равных частей, помещали в пробирки с содержанием 6 и 12%-ными концентрациями смеси щелочей и выдерживали при 37°C. При 6%-ной концентрации щелочей 3, 5, 10, 20, 30 и 45 мин, при 12%-ной - 1, 2, 3, 4, 5, 10, 12 мин. Затем готови-

ли 10%-ную суспензию и по 0,03 мл заражали в мозг б.мышей массой по 9-10 г и во всех опытах учитывали падеж с пятого дня после заражения, а титр вируса высчитывали по методу Рида и Менча (1938).

Патогенность 12 выделенных изолятов вируса бешенства изучали на б.мышях и крысах. В опытах использовали изоляты Л-123, Л-3I, Л-153, Л-47, Л-222, Ш-43, Ш-567, В-8I, ЖС-180, ПМ-187, ДМ-604, ЛМ-4II; б.мышей массой 6-7 г и белых крыс - 120-130 г. Животных заражали в мозг, интраплантарно и подкожно 10%-ной вирусосодержащей суспензией ткани мозга зрелых мышей в объемах соответственно - по 0,03 мл, 0,1 мл и 0,3 мл, крыс - по 0,05; 0,2 и 0,5 мл. За зараженными животными наблюдали 60 дней. Учитывали проявление клинических признаков бешенства, а после гибели животных исследовали пробы тканей мозга методом световой микроскопии и МФА. Патогенные свойства для кроликов массой по 700-2000 г. изучали у 23 изолятов вируса бешенства - Л-66, Л-77, В-8I, КРС-157, ДМ-582, Ш-33, ПМ-219, С-4285, Л-4225, Ш-4436, СК-4344, С-4425, Л-4423, Ш-423I, СК-4453, Л-4478, Л-4222, СК-4228, Л-449I, КРС-455I, Ш-4552, Л-4760. В качестве инокулята использовали 10%-ную вирусосодержащую суспензию тканей мозга зараженных мышей 3-4 пассажей, кроликов заражали в мозг в объеме по 0,2 мл внутримышечно и внутрибрюшинно, под кожу по 2,0 мл. Индекс инвазионности определяли по разнице между титром вируса при внутримозговом и внутрибрюшинном заражении.

В результатах исследований описаны опыты по изучению патогенных свойств выделенных изолятов вируса бешенства для желтых сусликов при введении под кожу в области спины и кончика носа; для молодых беркутов - при заражении в мышцу бедра по 1,0 мл 10%-ной вирусосодержащей суспензии ткани мозга зараженных мышей. Для собак - при заражении разными изолятами в мышцу бедра по 5,0 мл; для овец - в жевательную мышцу по 2,0 мл, для ослов - при заражении в жевательную мышцу по 5,0 мл и под кожу по 2,5 мл.

В работе использовали штаммы вируса бешенства фиксированный "овечий-ГНКИ" - пассажа с титром  $10^{5,5} \text{ ДД}_{50}/0,03 \text{ мл}$  фиксированный вирус С-3 (контрольный) - с титром  $10^{4,5} \text{ ДД}_{50}/0,03 \text{ мл}$  фиксированный вирус бешенства штамм "0-73" 18 пассаж с титром  $10^{5,2-6,5} \text{ ДД}_{50}/0,03 \text{ мл}$ , уличный вирус бешенства штамм "И-777" с титром  $10^{4,7-4,9} \text{ ДД}_{50}/0,03 \text{ мл}$ .

У зараженных животных разными штаммами вируса бешенства отмечали продолжительность инкубационного периода, клинические признаки болезни, у павших - распределение вируса в тканях органов и центральной нервной системе (ЦНС). Поддерживание изучаемых штаммов про-

водили пассажирами на молодняке мышей массой 8-10 г и вычисляли 50%-ную летальную дозу в 0,03 мл (ДД<sub>50</sub>/0,03 мл). Молодых ослов и овец, не имеющих в сыворотке крови антител к вирусу бешенства, заражали вирусосодержащей мозговой суспензией в мозг в объемах соответственно по 1,0 мл и 0,5 мл. Учитывали гибель животных с 5 по 14 день.

Диагностику бешенства проводили с использованием данных клинического обследования животных, лабораторных методов исследования (микроскопии мазков-отпечатков, прямого МФА по Кунсу и постановки биопробы на б.мышцах). Мазки-отпечатки готовили по общепризнанной методике из разных отделов головного мозга (больших полушарий, аммонового рога, мозжечка и продолговатого мозга), а также из тканей слюнных желез.

Патогенез бешенства изучали заражением разных видов животных посредством укусов их больными животными. В первой серии опытов использовали по 20 лисиц, собак, шакалов, которых заражали шт. Ш-33 в мышцу бедра в объеме по 3,0 мл. По 2 животных каждого вида убивали через 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192, 216, 240 ч после заражения. Для МФА готовили препараты из места введения вирусосодержащей суспензии; из головного мозга и ставили биопробу на б.мышцах. Во вторую серию опытов было взято по 16 лисиц, собак, шакалов, которым вводили 10%-ную вирусосодержащую суспензию шт. Ш-33, приготовленную из ткани мозга зараженных кроликов в объеме по 3 мл в 2 места жевательной мышцы. Затем через 12, 24, 72, 96, 120, 144, 168 ч по 2 животных умерщвляли и исследовали на выявление антигена - вируса бешенства МФА и вируса - биопробой на б.мышцах. В третьей серии опытов заражали 30 б.мышей и 18 кроликов шт. Ш-33 в виде 10%-ной вирусосодержащей ткани мозга зараженных мышей под кожу кончика носа в объемах по 0,03 мл мышам и по 0,2 мл кроликам. Подопытных животных, по 5 б.мышей и по 3 кролика, через 12, 48, 72, 96 и 120 ч после заражения умерщвляли и определяли наличие вируса бешенства МФА и биопробой на б.мышцах. В четвертой серии опытов использовали 30 б.мышей массой по 9-10 г и 18 кроликов массой по 1,5-2 кг. Убой животных и исследование проб материала проводили по методике, описанной для третьего опыта. В следующем опыте заражали по 18 домовых мышей и серых крыс также шт. Ш-33 вируса бешенства под кожу кончика носа в объемах соответственно по 0,03 мл и по 0,2 мл. По 3 мыши и крысы через 12, 24, 48, 72, 96 и 120 ч умерщвляли. Из материалов мышц, куда вводили вирус, и ткани мозга готовили препараты, исследовали МФА и ставили биопробу на б.мышцах. В шестой серии опытов заражали по 30 домовых мышей и серых крыс в мышцу бедра в объемах соответ-

венно по 0,1 мл и 0,5 мл. Исследования на вирусвыделение проводили в сроки, указанные в пятом опыте. Для сравнительной оценки способа заражения б.мышей при постановке биопробы использовали 1,5-2-нед. мышей массой по 4-7 г, 3-4-нед. - по 8-9 г, 1,5-2-мес. - по 12-15 г и 3-4-мес. - по 18-23 г.

Поставлено 574 биопробы при исследовании 82 проб, заведомо положительных на бешенство материалов. Б.мышей заражали комбинированно 10%-ной суспензией ткани головного мозга в объемах: в мозг - по 0,03 мл и под кожу кончика носа по 0,02 мл. В сроки через 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 15, 16, 25 и 30 дн. после заражения убивали по 1-2 мыши каждой возрастной группы, готовили препараты и просматривали в световом и люминесцентном микроскопах, у оставшихся учитывали появление клинических признаков болезни.

Технология изготовления и контроля антирабических вакцин. С целью усовершенствования технологии изготовления, изучения свойств и иммуногенности сухой антирабической вирусвакцины ВГНКИ-УЗНИВИ изготовили 3 серии вакцины на Краснодарской биофабрике. Для получения вирусосодержащей мозговой ткани использовали 25 годовалых овец. Заражали в мозг шт. "овечий-ГНКИ" 85 пассажира в объеме по 0,5 мл из разведения 1:50. От больных животных через 5 суток после их заражения брали ткань головного мозга, которую измельчали на коллоидной мельнице, добавляли антисептики, среду наполнения, ГОА согласно "Временной инструкции по изготовлению и контролю сухой антирабической вирусвакцины с адьювантом".

Серия № 1 состояла из мозговой ткани овец - 1070 г, среды высушивания № 3 ГНКИ - 2140 мл с 25% сахарозы и 2,5% ГОА - 2140 мл; серия № 2 состояла из мозговой ткани овец - 1110 г, среды высушивания № 3 ГНКИ - 4440 мл с 20% сахарозы и 2,5% ГОА - 4440 мл; серия № 3 состояла из мозговой ткани овец - 580 г, среды высушивания № 3 ГНКИ - 4640 мл с 10% сахарозы и 2,5% ГОА - 4640 мл. Изготовленные серии сублимационно высушивали в 50 мл пенициллиновых флаконах по 25 мл. Образцы вакцины проверяли на безвредность, стерильность, количество активного вируса, иммуногенность и реактогенность - согласно требованиям инструкции.

Для определения динамики накопления специфических антител в сыворотке крови иммунизировали вакциной серий № 1, 2 и 3; а также сухой фенолвакциной сер. № 85 по 10 телят, овец и собак в дозах соответственно по 8,0 мл, по 5,0 мл и исследовали на наличие антител через 5, 10, 15, 60, 120 и 360 дн. В опыте определения продолжительности иммунитета у вакцинированных животных серией № 3 было по 20

голов крупного рогатого скота, овец и собак. Титры антител в сыворотке крови определяли в указанные сроки. Спустя 360 дней после вакцинации животных заражали уличным вирусом бешенства шт. С-897.

В производственных условиях проводили опыт по изучению эпизоотологической эффективности сухой вирусвакцины против бешенства, изготовленной по аналогии серии № 3.

В совхозе "Галляарал" Галляаральского района, неблагополучном по бешенству, в 1975 г. вакцинировано крупного рогатого скота 5355, мелкого рогатого скота 2358, собак 831 и ослов 57. В совхозе "Санзар" Бахмальского района и совхозах "Гулистан" и "Галляарал" Галляаральского района в 1976 г. дополнительно вакцинировано крупного рогатого скота 18144, мелкого рогатого скота 29080, собак 2002, кошек 276, лошадей 267, ослов 777. Всего вакцинировано 67425. Для контроля в пяти хозяйствах указанных районов оставлено 77057 животных, невакцинированных против бешенства.

Жидкую инактивированную вакцину УзНИВИ-ВГНКИ против бешенства животных готовили из фиксированного вируса бешенства шт. 0-73, адаптированного в течение 18 последовательных пассажей к ткани мозга молодых ослов согласно "Временной инструкции по изготовлению и контролю жидкой инактивированной вакцины УзНИВИ-ВГНКИ против бешенства животных", утвержденной ГУВ МСХ СССР 24.07.85 г. Вакцина включала 10%-ную вирусосодержащую ткань мозга ослов с титром  $10^{6,2-6,5} \text{ ДД}_{50}/0,03 \text{ мл}$  инактивированную 15%-ным раствором этанола при 30°C 12 дн., глицерин 5%, борную кислоту 3%, гипсофилин 0,06%. Изготовленные микросерии вакцины контролировали на стерильность, безвредность, иммуногенность (по *М/Н*). Стерильность проверяли на МПБ, МПА, МППБ.

Безвредность микросерий вакцины (№№ 1, 2 и 3) проверяли на 18 собаках в возрасте от 6 до 10 мес. и 18 овцах в возрасте от 1 до 1,5 лет. Дозу вакцины собакам - 3 мл и овцам - 5 мл вводили под кожу. Наблюдали 45 дней и измеряли температуру тела. В контроле были по 3 собаки и овцы.

Иммуногенность жидкой инактивированной вакцины УзНИВИ-ВГНКИ против бешенства серий № 1 и 2 изучали в сравнении с сухой антирабической фенолвакциной Алма-Атинского биокombината серии № 47 на б.мышцах, м.свинках, собаках, овцах и ослах.

Вакцину указанных серий вводили м.свинкам под кожу и в мышцу в дозе по 0,5 мл (по 12 свинок в каждой группе). Через каждые 15 дней после вакцинации м.свинок опытных и контрольных групп заражали в мозг вирусом бешенства шт. "овечий-ГНКИ" разведением 1:100

по 0,2 мл. В опыты по проверке иммуногенности брали 21 собаку, 15 ослов и 12 овец. Животных иммунизировали по группам: 1-й под кожу в дозах: собакам и овцам - по 1,5 мл, ослам - по 3 мл, тем же животным 2-й и 3-й групп под кожу соответственно по 3 и по 5 мл; 4-я группа - контрольная (невакцинированные животные). Животных 3-й группы через 30 дн. ревакцинировали. Животных 1-й и 2-й групп через 30 дн. после вакцинации и 3-й группы через 10 дн. после второй вакцинации заражали уличным вирусом бешенства шт. С-4524 в жевательную мышцу в дозе  $2 \times 10^{5,0} \text{ ДД}_{50}$ . Учитывали проявление клинических признаков бешенства.

Продолжительность иммунитета изучали на 45 собаках, которых вакцинировали серией № 2; 14 - были контрольными. Вакцину вводили двукратно через 40 дн. по 3 мл. Спустя 6, 12, 18 и 24 мес. заражали уличным вирусом бешенства шт. С-4285 с титром вируса  $10^{5,5} \text{ ДД}_{50}/0,03 \text{ мл}$  в объеме по 4 мл в жевательную мышцу. Продолжительность иммунитета изучали на 30 овцах в возрасте 1-1,5 лет, вакцинированных сер. № 3 двукратно с интервалом 40 дн. в дозе по 3 мл, 9 овец были контрольными. Указанным штаммом вируса бешенства заражали животных обеих групп через 12, 18 и 24 мес.

Десять 15-18-мес. телят иммунизировали жидкой антирабической вакциной сер. № 3 под кожу двукратно с интервалом 40 дн в дозе по 5 мл. Через 18 мес после вакцинации животных подопытной группы и 3 контрольных заражали шт. С-4285 вируса бешенства в дозе  $2 \times 10^{5,0} \text{ ДД}_{50}$ .

В опытах по изучению иммуногенности жидкой вакцины (сер. № 3) вакцинировали 18 кошек (при 18 контрольных). Вакцину вводили по 1,0 мл дважды в мышцу бедра с интервалом 40 дн. Наличие рабицидных антител в сыворотке крови вакцинированных животных определяли через 14 дн, 12 и 18 мес после вакцинации и в эти же сроки их заражали уличным вирусом бешенства шт. С-4285 с титром  $10^{5,5} \text{ ДД}_{50}/0,03 \text{ мл}$  в объеме по 1,0 мл. За животными после заражения наблюдали 60 дн. Аналогичный опыт проведен на 10 ослах, 12 собаках и 13 овцах. Животных вакцинировали жидкой вакциной (сер. 3) в дозах соответственно по 5 мл, 3 мл и 3 мл в мышцу бедра двукратно с интервалом 40 дн. Через 2 года овец ревакцинировали вакциной сер. № 4, часть иммунизированных животных спустя 18 мес после вакцинации заражали уличным вирусом бешенства. В сыворотках крови тех и других животных, ослов и собак уровень антител определяли через 10, 25 дн, 12, 18 и 24 мес после вакцинации в РН на б.мышцах по общепринятой методике.

Эффективность вынужденной лечебно-профилактической иммунизации

(вакцины сер. 4) изучали на собаках в возрасте 8-12 мес и телках массой по 210-240 кг, экспериментально до этого зараженных уличным вирусом бешенства шт. С-5424, выделенным нами из мозга больной бешенством собаки в Узбекской ССР. Вирус с титром  $10^{6,6} \text{ДД}_{50/0,03} \text{мл}$  вводили животным по 4 мл в жевательную мышцу. На третий день после заражения животных 1-й группы вакцинировали один раз; 2-й группы - 3 раза ежедневно и через 16 дн - четвертый раз под кожу. Контрольных животных заражали, наблюдали 70 дн и учитывали появление клинических признаков болезни.

В комиссионном опыте по испытанию жидкой инактивированной вакцины УЗНИВИ-ВГНКИ против бешенства животных, проведенном согласно приказу № 65 от 07.12.81 г., и рабочей программы, утвержденной ГУВ МСХ СССР, использовали по 30 животных: крупный рогатый скот, овец, собак, ослов, из них по 15 подопытных и по 15 контрольных. Предварительно исследовали сыворотку крови животных на наличие в ней специфических антител к вирусу бешенства. Животных иммунизировали 2 раза в мышцу бедра с интервалом 40 дн в дозах по 5,0 мл (КРС, ослы), по 3 мл (овцы, собаки). Уровень антител определяли на 10, 20 и 40 дни после первой вакцинации и спустя 14 дн, 12 и 18 мес. после второй вакцинации. В указанные сроки после ревакцинации иммунизированных и контрольных животных заражали в жевательную мышцу по 5 и 2 мл (овцам) уличным вирусом бешенства шт. М-777. Титр вируса  $10^{4,7-4,9} \text{ДД}_{50/0,03} \text{мл}$ . За животными наблюдали 60 дн и учитывали клинические признаки болезни.

Для пероральной иммунизации 36 4-6-месячных лисиц против бешенства использовали сухую антирабическую фенолвакцину Алма-Атинского биоскомбината сер. № 46 и суспензию лимфоидных клеток, которые готовили из кроликов массой по 2-2,5 кг, гипериммунизированных 12 дн ежедневно антирабической вакциной сер. № 46 в области шеи по 1,0 мл. Через 16 дн после последней инъекции кроликов убивали, от них брали тимус, селезенку и регионарные лимфатические узлы. Из смеси готовили суспензию лимфоидных клеток. 18 лисиц разделяли на 6 групп, по 3 в каждой. Лисицам 1-й и 2-й групп давали одновременно перорально по 5 мл сухой фенолвакцины против бешенства и суспензии лимфоидных клеток; лисицам 3-й и 4-й групп скармливали по 5 мл вирусвакцины ВГНКИ-УЗНИВИ и суспензии лимфоидных клеток. Лисицы 5-й и 6-й групп были оставлены для контроля. По истечении 30 дн после вакцинации лисиц 1-й и 3-й (подопытных) и 5-й (контрольной) и через 90 дн лисиц 2-й и 4-й (подопытных) и 6-й (контрольной) групп заражали уличным вирусом бешенства шт. С-4285 с титром  $10^{5,2} \text{ДД}_{50/0,03} \text{мл}$

в объеме по 4 мл в жевательную мышцу. До опыта и в период его проведения брали кровь на 5, 10, 25 и 30 дни от лисиц 1-й, 3-й, 5-й групп и на 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60 и 90 дни от лисиц 2-й, 4-й и 6-й групп.

Вторую партию из 18 лисиц также разделяли на 6 групп. Лисицам 1-й и 2-й групп задавали только сухую фенолвакцину против бешенства в дозе по 5 мл. Лисицы 3-й и 4-й групп получали антирабическую вирусвакцину ВГНКИ-УЗНИВИ в дозе по 5 мл. Лисицы 5-й и 6-й групп были контрольными.

Изучение защитных свойств разных веществ от воздействия на вирус бешенства желудочного сока. В опыте с вирусом бешенства шт. 0-73 с титром  $10^{6,4} \text{ДД}_{50/0,03} \text{мл}$  в 7 пробирок вносили по 10 мл вирусосодержащей суспензии: в первой была вирусосодержащая суспензия; во вторую дополнительно вносили 1 мл желудочного сока собаки; в третью - 1 мл желудочного сока и 2% пектина, в четвертую - 1 мл желудочного сока и 3% пектина, в пятую - 1 мл желудочного сока, 3% пектина и 10% пищевого желатина и в седьмую - 1 мл желудочного сока и 20% желатина. Пробирки с содержимым выдерживали при 37°C и через 30, 60 и 90 мин из каждой пробирки брали пробы и определяли титр вируса в РН на б.мышцах.

Длительность сохранения в гранулах вакцины вируса бешенства шт. 0-73 проверяли при разных температурах воздействия: 4-12°C и 20-25°C через 5, 15, 30, 60, 90 и 180 дн. Исходный титр вируса был  $10^{6,5} \text{ДД}_{50/0,03} \text{мл}$ . В указанные сроки ставили биопробу на б.мышцах и определяли титр вируса.

Вакцинными гранулами (28-30 г) перорально иммунизировали 8 лисиц. Вакцину хранили при 4-12°C 60 и 180 дн. Контролем были 3 лисицы. Через 20, 180 дн после иммунизации определяли титры антител в сыворотке крови лисиц и заражали уличным вирусом бешенства по описанной выше методике.

Безвредность вакцины против бешенства в гранулах проверяли на 16 лисицах, 20 собаках и 54 серых крысах, скармливая животным по 1, 3, 6 и 8 гранул препарата. Антигенную активность вакцины изучали по титру антител в РН на б.крысах через год после вакцинации. Иммуногенность проверяли на 39 8-10-мес лисицах и 59 собаках после однократной вакцинации. Контроль - 6 лисиц и 6 собак. Через 6 и 12 мес проводили заражение подопытных и контрольных животных уличным вирусом бешенства шт. С-4285 с титром  $10^{4,5} \text{ДД}_{50/0,03} \text{мл}$  в объеме по 1 мл лисицам и по 2 мл собакам. Учитывали клиническое появление

бешенства и гибель животных.

Производственное испытание антирабических вакцин. В стационарно неблагополучной зоне по бешенству сельскохозяйственных животных и плотоядных в 1979 г. изучена плотность размещения диких животных на территории совхоза им. Гафура Гуляма по описанной методике (А.Ф.Чирковой, 1952; Г.Б.Малькова, 1971; М.Палванязова, 1974). Изготовили 520 доз вакцины в виде антирабических гранул, которые были разложены у лисьих нор на площади до 10 тыс. га. На 60 день в этой зоне отловлено 16 лисиц. От них получены пробы сыворотки крови для исследования на наличие антител в РИ на б.мышях.

В 1986 и 1987 гг. проведена пероральная вакцинация диких плотоядных на территориях совхозов им. Гафура Гуляма и "Галляарал". Изготовлено 5800 антирабических гранул, которые раскладывали 2 раза на площади по 70,5 тыс. га. Контролем для опытных хозяйств были совхозы "Бахмал", "Санзар", "Нурликуляш" Бахмальского района общей площадью 93 тыс. га.

Для производственных испытаний жидкой инактивированной вакцины УзНИВИ-ВГНКИ против бешенства животных отобрано 3 района: Бахмальский, Галляаральский Джизакской области и Булунгурский район Самаркандской области, стационарно неблагополучные по бешенству. В 1986 г. в совхозах "Бахмал", "Санзар" Бахмальского района вакцинировано крупного рогатого скота - 3427, ослов - 402, лошадей - 184, собак - 576, кошек - 234. Поголовье совхоза "Нурликуляш" не вакцинировали, оно было оставлено контрольным. В совхозе им. Г.Гуляма Галляаральского района в 1986 г. вакцинировано против бешенства крупного рогатого скота - 3594, ослов - 396, лошадей - 31, собак - 311, кошек - 205. Совхоз "Галляаральский" был оставлен контрольным.

В Булунгурском районе Самаркандской области жидкой инактивированной вакциной УзНИВИ-ВГНКИ против бешенства животных в совхозах "10 лет Победы" и "Узбекистан" было привито крупного рогатого скота - 3052, мелкого рогатого скота - 2981, ослов - 390, лошадей - 51, собак - 356, кошек - 7. Поголовье совхоза "Булунгур" было оставлено контрольным. За вакцинированными и контрольными животными наблюдали 18 мес. Отбирали группы животных и исследовали сыворотку крови на наличие в ней специфических антител к вирусу бешенства через 14 дн, 3, 6, 12 и 18 мес после вакцинации.

При обработке полученных результатов использовали рекомендации, изложенные в монографии "Математические методы в эпизоотологии" (М.Г.Тарлис, В.М.Константинов, 1975). Достоверность полученных результатов определяли методом вариационной статистики (Н.А.Плюхин-

ский, 1980; С.А. Маринина, 1980) на вычислительном комплексе ВУМС-ОС1.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ<sup>\*)</sup>

I. Эпизоотология бешенства животных в Узбекской ССР. Анализ материалов по эпизоотологии бешенства животных в УзССР за 1951-1986 гг свидетельствует о сравнительно широкой распространенности болезни в республике, впервые официально зарегистрированной в 1927г. Болезнь регистрируют практически повсеместно. Исследования позволили выявить 3 основных периода естественных эпизоотий бешенства животных в республике за указанное время. Так, если с 1951 по 1960 гг. отмечено снижение заболеваемости бешенством более чем в 4,5 (в отдельных регионах в 5,3) раза, а начиная с 1961 до 1965 гг., оно как бы стабилизировалось и резких скачков не было, то с 1965 г. число неблагополучных пунктов и количество больных бешенством животных в республике заметно увеличилось; за последние 2 десятилетия была отмечена периодичность наиболее выраженных эпизоотий бешенства животных в 1971, 1974, 1978 и в 1984 гг., т.е. с 4-6-летними интервалами подъемов заболевания. С 1964 г. число неблагополучных по бешенству пунктов возросло в 5,2 раза. При сопоставлении данных заболеваемости бешенством в УзССР и в целом по СССР обнаружены некоторые эпизоотические особенности проявления бешенства в УзССР. Так, если эпизоотология бешенства в УзССР за последние 20 лет характеризовалась увеличением заболеваемости собак с 44,6 до 50,8% при сохранении относительно высокого общего уровня заболеваемости крупного рогатого скота (до 47%) и даже его снижением в 1986 г. до 40%, то в большинстве районов СССР, РСФСР, БССР и др. в это время происходило значительное снижение заболеваемости бешенством собак в среднем до 14,4% и увеличение заболеваемости крупного рогатого скота с 40,1 до 65,5%, что обусловлено массовой вакцинацией собак против бешенства во многих центральных регионах СССР и "сиантропизацией" природного бешенства за счет заболеваемости диких плотоядных животных (лисиц, волков, шакалов). Обследованием в 1969-1986 гг. 539 животноводческих хозяйств республики, неблагополучных по бешенству, установлено, что наибольший процент источников распространения вируса бешенства среди сельскохозяйственных и домашних животных составляли собаки (48,6%) и дикие животные (46,1%), в том числе лисицы (37,6%) и шакалы (6,4%).

В УзССР за 1951-1986 гг. бешенство зарегистрировано в 130 (86,6%) административных районах, которые по индексу эпизоотичности мож-

<sup>\*)</sup> В работе принимали участие Осидзе Д.Ф., Фомин Ю.В., Шатохин Н.Г., Сытдыков А.К., Хазраткулов Т.М.

Сл. Д - 3719

но условно разделить на 3 группы: с показателями от 0,04 до 0,07 (81 район), 0,2-0,3 (38 районов) и 0,5-0,85 (11 районов). Вся территория УзССР условно разделена на 3 природно-ландшафтные зоны: горно-предгорную, степную и поливную (преобразованную), а также тугайно-камышовые заросли. Случаи бешенства отмечали в основном в горно-предгорной, степной зонах и тугайно-камышовых зарослях. Анализируя имеющиеся материалы за 1951-1986 гг., установлено, что в указанных зонах и зарослях выявлено неблагополучных по бешенству пунктов, в которых эпизоотические вспышки бешенства животных регистрировали 8051 раз; при этом однократно заболевание регистрировали в 219 (23,6%) пунктах, двукратно, трехкратно в 234 (25%) пунктах, 4-5-кратно в 153 (16%) пунктах; в 103 (11,1%) пунктах случаи бешенства отмечали от 6 до 25 раз и в 220 (23,7%) пунктах - от 26 до 78 раз. Наибольшие показатели индекса эпизоотичности за исследованный период (1951-1986 гг.) отмечены в горно-предгорной (0,67%), степной (0,5%) зонах и тугайно-камышовых зарослях (0,51%), а наименьший - в поливной зоне (0,33%). Это видно и из степени распространения бешенства в различных зонах. Так, из общего числа зарегистрированных заболеваний бешенством на горно-предгорную зону приходится 37,3%, на степную 30,7%, на тугайно-камышовые заросли 23% и на поливную зону 9%.

Большое значение в распространении вируса бешенства имеют разные животные: в горно-предгорной, степной зонах и тугайно-камышовых зарослях - дикие животные, лисицы, а затем собаки; в поливной зоне - в основном бродячие собаки. При изучении эпизоотических особенностей бешенства в период 1951-1986 гг. территорию республики по степени заболевания животных разделили на 4 зоны:

- а) зона наибольшей пораженности. К ней отнесли Каракалпакскую автономную республику, Ферганскую и Самаркандскую области;
- б) зона средней пораженности - Хорезмская, Ташкентская и Андижанская области;
- в) зона умеренной пораженности - Сурхандарьинская, Джизакская и Кашкадарьинская области;
- г) зона наименьшей пораженности - Наманганская, Сырдарьинская и Бухарская области.

Результаты тщательного изучения каждого зарегистрированного случая бешенства и многолетних материалов позволили распределить пункты всех зон по их эпизоотической активности, периоду появления заболевания и кратности повторных случаев бешенства на 5 категорий:

- 1) стационарно неблагополучные пункты, где бешенство появлялось с интервалом в 1-2 года, ежегодно или даже несколько раз в год;
- 2) неблагополучные пункты, где заболевание возникало периодически через 3-5 лет;
- 3) условно благополучные пункты, в которых заболевание бешенством регистрировали не более одного раза в течение последних 10 лет и возникновение заболевания носило единичный характер;
- 4) ранее неблагополучные или "затухающие" пункты, в которых в период с 1961 по 1976 гг. бешенство зарегистрировали не более 1-4 раз и заболевание не повторялось в последние 10 лет (1977-1986 гг.);
- 5) благополучные пункты, в которых за период с 1961 по 1986 гг. бешенства не было.

Деление всех пунктов на 5 категорий условно, и в дальнейшем (в зависимости от проводимых в них закрепительных мероприятий против бешенства) они могут изменяться и переходить из одной категории в другую. Установлено, что бешенство животных регистрируют круглогодично, но чаще в зимне-весенние периоды года, определяя сезонность заболевания. Проведенный эпизоотологический анализ дает основание предполагать, что в распространении бешенства среди сельскохозяйственных животных, кроме собак, имеют значение и дикие животные. Для подтверждения этого мы провели одновременно всестороннее эколого-вирусологическое изучение природных очагов бешенства, выявление дополнительных источников рабической инфекции, резервуаров, а также контроль за численностью хищных плотоядных в деле налаживания биологического равновесия диких плотоядных в разных ландшафтных зонах республики. В период с 1971 по 1986 гг. изучена численность диких плотоядных животных в стационарно неблагополучных зонах 7 районов Джизакской, Самаркандской, Кашкадарьинской областей и ККАССР: горно-предгорных, степных и поливных зонах, а также тугайно-камышовых зарослях, на постоянных участках площадью от 40 до 120 км<sup>2</sup> каждой зоны. При этом установлено, что численность лисиц в среднем по годам на 10 км<sup>2</sup> была в горно-предгорной зоне - 3,0-4,9 особи, в степной - 4,1-5,3, в поливной зоне - 0,4-0,5 особи. Наиболее высокая численность лисиц отмечена в 1973, 1977 гг. Численность шакалов в тугайно-камышовых зарослях в среднем равна 2,6-3,2 особи на 10 км<sup>2</sup>. Наибольшую численность их отмечали в 1971, 1974 гг. Подъемы численности лисиц и шакалов отмечали с интервалом в 3-4 года.

Следует отметить, что наибольшее число поголовья крупного рогатого скота и собак в республике также заселено в горно-предгорной и степной зонах, тугайно-камышовых зарослях, а наименьшее - в по-

ливной зоне. Такое соотношение в заселенности отражается на заболеваемости бешенством собак и крупного рогатого скота. Таким образом, на территории Узбекистана в основном распространены лисицы, затем в определенных местностях шакалы. Значительно реже отмечены корсаки, дикие кошки, куницы и волки.

В период 1971-1986 гг. из материалов павших, отстрелянных и отловленных в трех стационарно неблагополучных, неблагополучных и условно неблагополучных зонах установлены положительные на бешенство результаты от 257 диких плотоядных, 54 мышевидных грызунов, 5 летучих мышей и от четырех беркутов. Более наглядные результаты были получены по зонам, территориям и видам животных. Из 902 плотоядных животных, доставленных из стационарно неблагополучных по бешенству зон, вирус бешенства выделен у 210 (22,7%), в том числе из 308 лисиц выделен у 169 (54,8%), из 180 шакалов - у 26 (14,4%), из 100 корсаков - у 2 (2,8%), из 102 волков - у 7 (7%), из 100 беркутов - у 4 (4%), из 62 куниц - у 1 (1,6%), и из 50 камышовых котов - у 1 (2%). В то же время из 331 плотоядных животных, доставленных из неблагополучных по бешенству зон, вирус бешенства выделен у 18 (6,4%), в том числе из 160 лисиц выделен у 15 (9,3%), из 103 шакалов - у 3 (3%). А при исследовании 224 плотоядных животных, доставленных из условно благополучных зон, вирус бешенства выделен у 2 лисиц (2%), а у остальных диких плотоядных животных вирус бешенства не выделен. Из 2527 мышевидных грызунов, доставленных из стационарно неблагополучных по бешенству зон, выделен вирус бешенства у 47 (1,9%), в том числе из 601 суслика - у 10 (1,6%), из 300 больших песчанок - у 3 (1%), из 100 пластинчатозубых крыс - у 1 (1%). Из 897 серых крыс - у 24 (2,7%), из 129 полевых мышей - у 2 (1,5%), из 500 домашних мышей - у 7 (1,4%). В то же время из 1960 мышевидных грызунов, доставленных из неблагополучных по бешенству зон, вирус бешенства выделен у 5 (0,3%), в том числе из 110 серых крыс - у 5 (0,7%). Из 1601 пробы от мышевидных грызунов, доставленных из условно благополучных зон, вирус бешенства выделен только из материалов от 2 серых крыс (0,1%); у остальных мышевидных грызунов вирус бешенства не выделен.

При исследовании на бешенство летучих мышей, доставленных из указанных выше зон, только 5 случаев приходится на стационарно неблагополучные зоны, где вирус бешенства выделен от 3 видов летучих мышей (нетопырь, карлика, поздний кожан и рыжая вечерница), а от летучих мышей из неблагополучных и условно благополучных зон вирус бешенства не выделен.

У птиц вирус бешенства обнаружен только у беркутов. Таким обра-

зом, на территории Узбекской ССР нами выделен вирус бешенства у 7 видов диких плотоядных животных и у 6 видов мышевидных грызунов.

Кроме этого, для оценки частоты возможного носительства вируса в 1971-1986 гг. осуществлено выборочное вирусологическое исследование 720 бродячих собак, отстрелянных и выловленных в разных зонах республики. Из обследованных 240 бродячих собак, доставленных из стационарно неблагополучных зон, вирус бешенства выделен в 9 пробах (3,7%), в то время как при исследовании мозга от 240 бродячих собак, доставленных из неблагополучных зон, вирус бешенства обнаружен в 5 пробах (2%), при исследовании мозга от 240 бродячих собак, доставленных из условно благополучных зон, вирус обнаружен только в 1 пробе (0,4%). Это еще раз говорит о том, что собаки в условиях Узбекистана являются основными источниками и распространителями вируса бешенства среди домашних и сельскохозяйственных животных и людей.

Анализ эпизоотической ситуации в республике показывает, что с увеличением случаев бешенства собак увеличивается и количество людей, обратившихся за антирабическими прививками, и даже возникновением среди них случаев заболевания бешенством. Таким образом, на основании эпизоотологического и эколого-вирусологического исследований установлено, что основным носителем и резервуаром вируса бешенства в УзССР являются лисицы, а затем шакалы, собаки, в единичных случаях серые крысы. Основным источником в распространении рабической инфекции среди домашних, сельскохозяйственных животных и людей являются собаки и лисицы. В республике заболевают бешенством чаще всего собаки и крупный рогатый скот; наибольшей удельный вес составляет заболеваемость других животных. В УзССР отмечают 2 основных пути распространения: первый - через собак, второй - через животных дикой фауны, чаще через лисиц.

2. Биологические свойства вируса бешенства, выделенного в разных природных очагах Узбекистана, и методы диагностики заболевания<sup>х)</sup>  
Из 148 выделенных изолятов уличного вируса бешенства детально изучили некоторые свойства у 41 изолята, из которых 3 были выделены от крупного рогатого скота, 12 от собак, 15 от лисиц, 4 от шакалов, 6 от серых крыс и один от беркута. Указанные изоляты предварительно прошли I-2 и более пассажей на молодых б. мышях при интрацеребральном заражении. Результаты заражения б. мышей позволили условно разделить изучаемые изоляты на 3 группы:

а) выделенные в стационарно неблагополучной зоне, обладающие

х) В работе принимали участие Фомин Ю.В., Шадохин Н.Г., Сытдыков А.К., Садыкова Л.М., Хазраткулов Т.М.

коротким инкубационным периодом (4-9 дн) и сравнительно высоким инфекционным титром;

б) выделенные в неблагополучной зоне, обладающие средними инкубационным периодом (10-14 дн) и инфекционным титром;

в) выделенные в условно благополучной зоне, обладающие длительным инкубационным периодом (до 30 дн) и сравнительно низким титром.

Устойчивость вируса к физико-химическим факторам. Изучено влияние температур от  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $+100^{\circ}\text{C}$ ; из химических веществ влияние глицерина, используемого в качестве консерванта вирусосодержащего материала, едкого натрия, применяемого для дезинфекции, и смеси отходов щелочей химической промышленности. В опыте использовали фиксированный штамм ГНКИ вируса бешенства, выделенный из мозга овцы, и уличные штаммы вируса СК-4464, выделенный от серой крысы, С-4491 - от собаки, Ш-4547 - от шакала и Л-4225 - от лисицы. Установлено, что испытанные штаммы вируса бешенства оказались чувствительными к высоким температурам и дезинфицирующим химическим веществам (едкому натрию и смеси щелочей); в то же время они показали устойчивость к низким температурам и 50%-ному раствору глицерина, однако следует отметить, что среди штаммов вируса сравнительно более устойчивым оказался штамм СК-4464.

Патогенность изолятов уличного вируса бешенства, выделенных в Узбекистане, для лабораторных и домашних животных. В первой серии опытов 144 б.мышей массой по 6-7 г и 144 б.крыс массой по 120-130 г заражали интрацеребрально и подкожно. Для опыта использовали 12 штаммов, из них 8 выделены от диких плотоядных и по одному штамму от желтого суслика, полевой, домашней и летучей мышей. Сравнительное изучение патогенной активности уличного вируса бешенства для б.мышей и б.крыс позволило разделить изучаемые штаммы на 3 группы: высокопатогенные, выделенные на территории хозяйств стационарно неблагополучной зоны; патогенные, выделенные в неблагополучных зонах; слабопатогенные, выделенные в условно благополучной зоне.

Во второй серии опытов на 36 кроликах по результатам подкожного заражения изученные изоляты вируса разделены на 4 группы: а) высокопатогенные; б) патогенные; в) слабопатогенные; г) апатогенные. Следует отметить, что апатогенные изоляты в основном были выделены в условно благополучной зоне. В антигенном отношении все изоляты были однотипными.

В третьей серии опытов патогенность изолятов вируса была испытана на 24 желтых сусликах. В опыте использовали 3 изолята: I - выделенный от домашней мыши, II - от желтого суслика и III - от лисицы.

В качестве инокулята использовали 10%-ную вирусосодержащую суспензию тканей головного мозга б.мышей. Суспензию на физиологическом растворе вводили желтым сусликам под кожу кончика носа в дозе по 1 мл. Установлено, что у 24 сусликов, зараженных штаммами ДМ-604, ЖС-180 и Л-153, клинические признаки бешенства отсутствовали, однако после умерщвления их на 90, 180 и 270 день после заражения вирус бешенства выявлен в мозге МФА и биопробой на молодых мышках в 12 (66,6%) случаях, а после умерщвления остальных зараженных сусликов на 360 день после заражения вирус бешенства не обнаружен.

Четвертая серия опытов по изучению патогенности штаммов вируса проведена на беркутах, для чего взяли 8 молодых беркутов из благополучных по бешенству горных зон. Они были разделены на 2 группы (по 4 беркута в каждой). Во всех случаях использовали 10%-ную взвесь мозга мышей второго пассажа (шт. Л-4225) и четвертого пассажа (шт. БК-4344), приготовленную на физиологическом растворе. Вирусосодержащую взвесь вводили внутримышечно в области бедра в дозе по 1 мл. Установлено, что у 8 беркутов, зараженных указанными штаммами, клинические признаки бешенства в течение 60-дн наблюдения отсутствовали, но после умерщвления по 2 беркута из каждой группы на 90 день после заражения был обнаружен вирус бешенства в 3 (75%) случаях в мозге МФА и биопробой на б.мышках. Выделенный вирус имел титры соответственно 4,0 и 2,5 лог. ДД<sub>50</sub>/0,03 мл. У оставшихся четырех беркутов клинических признаков заболевания в течение 150-дн срока наблюдения также не отмечали и при исследовании мозга МФА и биопробой на б.мышках вирус бешенства не обнаружили. Таким образом, установлено, что беркуты не проявляют клиники бешенства, но могут быть носителями вируса не менее 3 месяцев.

В пятом, шестом и седьмом опытах на 12 собаках, 12 овцах и 24 ослах при заражении использовали 4 штамма. Эти результаты позволили разделить изучаемые штаммы вируса бешенства на 2 группы:

а) высокопатогенные штаммы (С-4285, Л-4225), выделенные в стационарно неблагополучных зонах;

б) слабопатогенные штаммы (С-4491, Л-4222), выделенные в условно благополучных зонах.

Проведенные исследования показали идентичность (однотипность) в антигенном отношении штаммов вируса бешенства, выделенных в разных зонах от разных животных (собак и лисиц): все они были патогенными для б.мышей, кроликов, собак, овец и ослов.

Передача вируса укусами серых крыс. Для выяснения значения серых крыс в эпизоотиях бешенства изучена возможность передачи вируса

больными крысами. К каждому искусственно зараженному животному подсаживали по 3 молодые крысы. После нанесения больными крысами нескольких укусов или царапин подсаженным здоровым крысам последних удаляли. За подопытными крысами наблюдали 60 дн. Из 12 подсаженных серых крыс заболели бешенством 4 (33%). Аналогичные опыты были поставлены на 10 собаках. К серым крысам, зараженным бешенством, подсаживали здоровых молодых собак. До подсаживания на головы собакам надевали намордники с тем, чтобы они не могли покусать серых крыс. К каждому зверьку было подсажено по две 3-4-мес. собаки. В опыте заблели собаки, покусанные больными серыми крысами в области головы и передних лап.

Передача уличного вируса бешенства алиментарным путем. В опытах использовали по 6 лисиц, собак, шакалов, 2-2,5-мес. степных кошек и взрослых серых крыс. Показано, что лисицы, собаки, шакалы, серые крысы могут заболевать бешенством в естественных условиях после поедания инфицированных вирусом бешенства трупов или больных грызунов. Следует отметить, что лисицы к алиментарному заражению вирусом бешенства проявили сравнительно большую чувствительность, чем собаки и шакалы, а степные кошки оказались более устойчивыми к такому методу заражения.

Сравнительные данные скорости проникновения вируса бешенства в ЦНС и значение места инфицирования в развитии заболевания. Нами изучена скорость проникновения вируса бешенства в ЦНС у разных животных в зависимости от места инфицирования. Проведено 6 серий опытов на 36 лисицах, 36 2-3-мес. собаках, 60 б. мышах, 36 кроликах, 48 домовых мышах и 48 серых крысах.

В опытах на белых и домовых мышах, серых крысах, кроликах, лисицах, шакалах и собаках, зараженных уличным вирусом бешенства шт. Ш-33, установлено, что скорость проникновения вируса в мозг зависит от места инфицирования. Вирус бешенства быстро мигрировал из места локализации и через 12-48 ч исчезал с места введения. Данные наших исследований по изучению скорости проникновения вируса у мелких лабораторных животных (б. мыши, крысы, кролики) в головной мозг совпадают с сообщениями других авторов. Аналогичные опыты на лисицах, шакалах и собаках показали сравнительно замедленное проникновение вируса в мозг этих животных.

Лабораторная диагностика (микроскопическая, серологическая, биологическая). В первоначальных исследованиях изучали в сравнительном аспекте разные методы лабораторной диагностики бешенства (световая микроскопия для обнаружения телец Бабеша-Негри, МФА, РДП и

биопробы на б. мышах). Исследовали 676 подозрительных на бешенство животных разных видов и 54 экспериментально зараженных животных. Наши исследования показали высокую эффективность метода биопробы на молодых мышах с последующим исследованием МФА.

В опытах, в которых 10%-ную суспензию вирусосодержащего материала вводили 1,5-2- и 3-4-нед. мышам комбинированно (мозг+под кожу в кончик носа), вирус бешенства обнаруживали на 4-6 день (в доклинический период), а клинические признаки болезни отмечали на 7-10 дни после заражения; в опытах, в которых суспензию вводили только в мозг, вирус обнаруживали на 6-9 день, а клинические признаки болезни отмечали с 10-15 дня после заражения. У 1,5-2- и 3-4-мес. мышей, которым вводили суспензию комбинированно (мозг+под кожу в кончик носа), вирус обнаруживали на 7-12 день, а клинические признаки заболевания отмечали на 11-16 день после заражения. У мышей, которым суспензию вводили только в мозг, вирус выявляли на 11-25 день, а клинические признаки отмечали у 91,5% мышей на 10-25 день после заражения (то есть в 75 из 82 случаев), а 3,5% мышей, особенно из группы 2-4-мес. возраста, клинически в течение 30-дн. наблюдения вообще не заболели. Затем этих мышей умерщвляли и исследовали: при световой микроскопии были получены отрицательные результаты, то есть телец Бабеша-Негри не были обнаружены, а МФА дали положительный результат.

Данные исследований показали, что заражение 1,5-4-недельных мышат в головной мозг и одновременно под кожу в область кончика носа ускоряет выявляемость вируса бешенства в исследуемом материале на 2-3 дня, а клинические признаки заболевания наступают на 3-5 дн раньше по сравнению с заражением только в головной мозг, а также, что этот метод ускоряет выявляемость бешенства на 3-6 дн по сравнению с заражением мышей более старшего возраста.

На основании проведенных исследований разработан комплексный метод лабораторной диагностики бешенства животных и предложен "Временные дополнительные указания по комплексному методу лабораторной диагностики бешенства животных", которые одобрены научно-техническим советом ГУВ Минсельхоза УзССР и рекомендованы для производственного испытания. С 1978 г. этим методом исследовано более тысячи материалов на бешенство от разных видов животных.

3. Специфическая вакцинопрофилактика бешенства сельскохозяйственных и домашних животных. В процессе исследований мы разработали антирабические вакцины: сухую вирусвакцину из штамма "овечий-ГНКИ" с адьювантом, жидкую инактивированную вакцину из штамма 0-1/1

и антирабическую вакцину в гранулах также из штамма 0-73 для пероральной иммунизации диких животных.

Сухая антирабическая вирусвакцина ВГНКИ-УзНИВИ. Для усовершенствования антирабической вакцины нами в содружестве с ВГНКИ создана сухая вирусвакцина. На основании разрешения ГУВ МСХ СССР и указаний Главного управления биологической промышленности МСХ СССР, разработанной нами "Временной инструкции по изготовлению и контролю сухой антирабической вирусвакцины с адьювантом", на базе Краснодарской биофабрики изготовили 3 опытные серии биопрепарата. Безвредность сухой антирабической вирусвакцины с адьювантом ВГНКИ-УзНИВИ установлена на 32 овцах и 32 собаках.

В опытах на 36 собаках и 36 овцах изучали иммуногенность сухой антирабической вирусвакцины ВГНКИ-УзНИВИ в сравнении с сухой фенолвакциной промышленного производства. В результате было установлено, что сухая антирабическая вирусвакцина ВГНКИ-УзНИВИ является более иммуногенной, чем сухая антирабическая фенолвакцина промышленного изготовления. С целью изучения иммунитета у животных после вакцинации сухой антирабической вирусвакциной ВГНКИ-УзНИВИ в опытах на 21 крупном рогатом скоте, 21 овце и 21 собаке было установлено, что вируснейтрализующие антитела у подопытных животных обнаруживаются на 10-15 день после вакцинации и сохраняются до года. Продолжительность напряженного иммунитета после однократной вакцинации сухой антирабической вакциной ВГНКИ-УзНИВИ (сер. 3) у телят, овец и собак составляла 360 дн (срок наблюдения). После заражения уличным вирусом бешенства (смертельной дозой) подопытные животные бешенством не заболели. Все контрольные животные (3 теленка, 3 овцы, 3 собаки) заболели и пали на 13-27 день после заражения с выраженными признаками бешенства.

Вирусвакцину ВГНКИ-УзНИВИ испытали в трех стационарно неблагополучных по бешенству хозяйствах УзССР на 67425 животных. В результате была установлена ее высокая эпизоотическая эффективность. Однако, хотя по своей иммуногенной активности испытываемая вирусвакцина ВГНКИ-УзНИВИ является активной, она содержит все же "остаточный" вирус в сравнительно высоких титрах (до  $10^{2,5-3,0}$  д.д./0,03 мл) и применение ее в определенных условиях может привести к нежелательным осложнениям. В связи со сказанным перед нами была поставлена задача разработать дешевую, высокоиммуногенную, безвредную инактивированную антирабическую вакцину.

Жидкая инактивированная вакцина УзНИВИ-ВГНКИ против бешенства

животных<sup>x)</sup>. Для создания высокоиммуногенного безвредного препарата против бешенства животных использовали новый штамм вируса 0-73. Фиксированный вирус к 18 последовательному пассажу через мозг молодых ослов приобрел стабильные свойства. Он вызвал на 5-6 день после интрацеребрального введения клиническое заболевание ослов и в тканях мозга накапливался в титрах до  $10^{6,2-10^{6,5}}$  д.д./0,03 мл.

Полученный нами, совместно с ВГНКИ, новый штамм фиксированного вируса бешенства получил название "0-73 УзНИВИ-ВГНКИ". Он паспортизован, депонирован и зарегистрирован в коллекции музея штаммов микроорганизмов Всесоюзного государственного научно-контрольного института ветеринарных препаратов МСХ СССР № ККИ ВГНКИ (1981) (39-ЗВАК "0-73 УзНИВИ-ВГНКИ" от 22.01.1981, СССР). Штамм 0-73 обладает более выраженными иммуногенными свойствами по сравнению с исходным штаммом "овечий-ГНКИ". В Комитете по делам изобретений и открытий при Совете Министров СССР штамм "0-73 УзНИВИ-ВГНКИ" защищен авт. свидетельством № 959424 от 14.05.1982 г.

Для изучения свойств этого биопрепарата нами приготовлено 6 микросерий жидкой инактивированной вакцины УзНИВИ-ВГНКИ против бешенства животных из шт. 0-73 фиксированного вируса в условиях лабораторий в соответствии с временной инструкцией по ее изготовлению и контролю. Микросерии вакцины отличались одна от другой содержанием компонентов. При изучении безвредности и иммуногенной активности жидкой инактивированной вакцины УзНИВИ-ВГНКИ на мелких лабораторных животных, а также на 157 собаках, 64 ослах, 25 овцах, 22 телятах и 36 кошках было установлено, что иммунизация сопровождалась образованием в сыворотках крови специфических вируснейтрализующих антител. Более выраженные изменения иммунологических показателей были у животных, вакцинированных внутримышечно двукратно с интервалом 40 дн. Вакцина УзНИВИ-ВГНКИ обеспечивала в течение 18-24 мес (срок наблюдения) защиту животных от смертельной дозы уличного вируса бешенства.

В 1981 г. согласно приказу № 65 от 07.12.1981 г. и рабочей программы, утвержденной ГУВ МСХ СССР, проведены комиссионные опыты в УзНИВИ по определению иммуногенных свойств жидкой инактивированной вакцины УзНИВИ-ВГНКИ. В опытах использовали по 30 голов крупного рогатого скота, овец, собак, ослов, из которых по 15 животных были подопытными и по 15 - соответствующими контрольными (невакцинированными). Животных подопытных групп (по 15 животных каж-

<sup>x)</sup> В работе принимали участие Осидзе Д.Б., Фомин Ю.В., Шатохин Н.Г., Сытдыков А.К.

дого вида) вакцинировали жидкой инактивированной антирабической вакциной УзНИВИ-ВГНКИ (сер. 3), изготовленной в лаборатории УзНИВИ 03.09.1981 г. в соответствии с требованиями "Бременной инструкции по изготовлению жидкой инактивированной вакцины УзНИВИ-ВГНКИ против бешенства животных", имеющей индекс иммуногенной по М/и Н-2,33. Животных подопытных групп вакцинировали внутримышечно двукратно с интервалом 40 дн в дозах: крупный рогатый скот и ослов по 5 мл, собак и овец по 3 мл. Одновременно комиссионно проверена стерильность, безвредность и отсутствие вируса бешенства в жидкой инактивированной вакцине УзНИВИ-ВГНКИ. Результаты опытов показали, что экспериментальная серия № 6 вакцины является стерильной (неконтаминированной) и безвредной с полным отсутствием в ней инфекционного вируса бешенства. У подопытных животных после первой вакцинации выявлены вируснейтрализующие антитела в титрах на 10 день -  $I:5 \pm 0,3$ , на 20 день -  $I:27 \pm 1,1$  ( $P < 0,001$ ) и на 40 день -  $I:107 \pm 2,3$  ( $P < 0,001$ ). Через 14 дн после ревакцинации данной вакциной титры вируснейтрализующих антител у всех подопытных животных в среднем были  $I:213 \pm 2,7$  ( $P < 0,001$ ), через 12 мес. после ревакцинации титры антител у животных всех подопытных групп были  $I:16 \pm 0,7$  ( $P < 0,001$ ), а через 18 мес. (срок исследования) составляли  $I:6 \pm 0,5$  ( $P < 0,001$ ).

Животных подопытных и контрольных групп заражали через 14 дн, 12 и 18 мес после ревакцинации. Для контрольного заражения указанных животных использовали уличный вирус бешенства шт. М-777, выделенный на территории Азербайджанской ССР из головного мозга больной собаки и имеющий титры во всех трех сериях опытов в пределах 4,7-4,9 лог.  $ДД_{50}/0,03$  мл.

Было установлено, что жидкая вакцина УзНИВИ-ВГНКИ из шт. 0-73 у домашних животных создает иммунитет против бешенства продолжительностью не менее 18 мес (срок наблюдения) и эффективность биопрепарата равнялась 98,3 %. Комитетом по делам изобретений и открытий при Совете Министров СССР на данную инактивированную вакцину против бешенства животных и способ ее получения выдано авт. свид. № 1032612 от 1.04.1983 г.

В процессе исследований нами разработана наиболее оптимальная технология инактивации вирусосодержащей мозговой ткани ослов, из которой готовили антирабическую вакцину. В итоге нами, совместно с сотрудниками ВГНКИ, разработана НТД: "Временная инструкция по изготовлению и контролю жидкой инактивированной вакцины УзНИВИ-ВГНКИ против бешенства животных", технические условия на изготовление вакцины и временное наставление по ее применению, утвержденные ГУВ МСХ

СССР (1985).

На основании разрешения ГУВ МСХ СССР за № 116-8 от 12.06.1985 г. и ГУВ МСХ УзССР за № 273/299 от 26.06.1985 г. в стационарно неблагополучных по бешенству хозяйствах Булунгурского района Самаркандской области, Галляаральского и Бахмальского районов Джизакской области Узбекской ССР было проведено производственное испытание эффективности трех серий жидкой инактивированной антирабической вакцины, изготовленной на Алма-Атинском биокombинате. Указанные районы являлись стационарно неблагополучными по бешенству в течение ряда лет и имели выраженный природно-очаговый характер. Жидкая инактивированная антирабическая вакцина УзНИВИ-ВГНКИ была испытана в пяти стационарно неблагополучных по бешенству хозяйствах (совхозы "40 лет Победы", "Узбекистан" Булунгурского района, а также имени Г.Гуляма Галляаральского района, "Вахмал", "Санзар" Бахмальского района) на 15998 сельскохозяйственных и домашних животных. Установлена ее высокая эпизоотическая эффективность: из числа профилактически привитых животных в течение 1986-1989 гг. больных бешенством не было. Коэффициент эффективности примененной вакцины составил 100%.

#### 4. Специфическая вакцинопрофилактика бешенства диких животных.

Метод пероральной вакцинации против бешенства. Для изучения возможности использования пероральной вакцинации на двух группах лисиц сравнительно исследовали сухую антирабическую фенолвакцину, сухую антирабическую вирусвакцину ВГНКИ-УзНИВИ, а также суспензию лимфоидных клеток, приготовленных в лаборатории.

По истечении одного и трех месяцев со дня дачи вакцины и лимфоидных клеток и отдельно вакцин всех подопытных и контрольных животных заражали оттитрованным уличным вирусом бешенства. Установлено, что пероральная иммунизация вакциной ВГНКИ-УзНИВИ в смеси с суспензией лимфоидных клеток создает сравнительно более быстрый и напряженный иммунитет, чем одна моновакцина, однако этот метод пероральной иммунизации отличался сложностью в применении и не достигал высокой эффективности.

В связи с изложенным выше на втором этапе исследований изучали влияние желудочного сока собак на свойства шт. 0-73 фиксированного вируса бешенства. Установлено, что яблочный пектин предохраняет вирус бешенства от воздействия желудочного сока. Изготовленная по разработанному методу вакцина для пероральной иммунизации была названа "Приманкой".

Иммуногенная активность вакцины показана в опытах на 40 лисицах и 39 собаках. Для изучения срока сохранения активности вакцин-

ного вируса-фикс из шт. 0-73 в "Приманках" проведены 3 серии опытов на мышах и лисицах. Показана выраженная эффективность пероральной вакцинации собак и лисиц путем скармливания "Приманок" массой по 20 г, содержащих вирус и защитные вещества. Однако несмотря на это, дачный метод вакцинации потребовал дальнейшего усовершенствования, ввиду недолгой сохранности вируса в применяемых "Приманках" (до 60 дн при 4-12°C) и недостаточной эффективности их применения. В дальнейшем для удобства и рационального применения гранул ("Приманок") для пероральной иммунизации плотоядных против бешенства, а также увеличения срока ее годности вакцину, полученную из шт. 0-73 УзНИВИ-ВГНИИ вируса бешенства готовили в смеси с защитно-наполнительными веществами. Полученную тестообразную массу пропускали через гранулятор и получали гранулы диаметром 2,8 см и длиной - 3 см розовато-коричневого цвета. Масса одной антирабической гранулы 28-30 г (одна доза). Гранулы расфасовывали в стерильные картонные коробки по 48 штук и плотно закрывали крышками. Коробки с гранулами помещали в предварительно обработанные жестяные, плотно закрывающиеся контейнеры, которые хранили при 4°C.

Антигенные свойства и иммуногенность антирабической вакцины в гранулах. Безвредность в лабораторных условиях установлена на 16 лисицах, 20 собаках и 54 серых крысах. В опытах на 55 лисицах, 79 собаках и 54 серых крысах изучили антигенные и иммуногенные свойства вакцины.

Результаты исследований показали, что двукратная пероральная вакцинация лисиц и собак антирабической вакциной в гранулах у 100% привитых животных вызывает образование напряженного иммунитета к уличному вирусу бешенства продолжительностью не менее года (срок наблюдения), а однократная вакцинация - у 83,3-80,0% животных.

Для изучения срока сохранения активности вакцинного вируса шт. 0-73 в гранулах проведены 2 серии опытов на мышах и лисицах. Установлено, что антирабическая вакцина в гранулах при сохранении в условиях 15-18°C годна к применению в течение 1,5 мес, а при 4-12°C - до трех мес.

Комитетом по делам изобретений и открытий при Совете Министров СССР на способ изготовления антирабической вакцины в гранулах и способ профилактики бешенства плотоядных этой вакциной выдано авт. свид. № 980308 от 09.08.1982 г.

Испытание метода пероральной иммунизации диких плотоядных животных против бешенства. Полученные результаты в условиях лаборатории позволили провести полевые испытания метода пероральной вакцинации диких плотоядных на территории Галляаральского района, ко-

торый был стационарно неблагополучным по бешенству в последние 5 лет и заблуждения имели выраженный природно-очаговый характер. В основном болели лисицы. Всего во время производственной проверки в 1978-79 гг. при нашем участии по просьбе практических специалистов было изготовлено и разложено 367 "антирабических гранул" у входа в лисьи норы на территории в 10 тыс. га. При проверках все гранулы оказались съеденными за 5 дн. На 60-й день после дачи гранул отловлено 16 лисиц. При исследовании сывороток их крови в РИ на б.мышах в пробах от 12 лисиц выявлены антирабические антитела в титрах 1:32-1:64. В результате в 1979 г. на территории района бешенство среди диких животных не зарегистрировано.

Результаты исследований по изысканию метода пероральной вакцинации диких плотоядных и собак против бешенства были одобрены ветеринарной секцией НТС ГУВ МСХ СССР 15.02.1979 г. (протокол 16).

В 1986-1987 гг. проведена работа по изучению эффективности опытной серии "антирабических гранул", изготовленных по прописи УзНИВИ в двух стационарно неблагополучных по бешенству хозяйствах Галляаральского района Джизакской области. В зимнее время пероральная иммунизация была проведена двукратно с интервалом 18-20 дн согласно "Временному методическому указанию по пероральной иммунизации диких плотоядных животных против бешенства", утвержденному ГУВ МСХ УзССР 23.12.1981 г. В стационарно неблагополучных по бешенству хозяйствах в 1986 г. было разложено у входа в лисьи норы 2300 "антирабических гранул" на площади 68 тыс. га, а в 1987 г. - 3500 "антирабических гранул" на площади 73 тыс. га. Поедаемость гранул после каждой раскладки составила 80-100%. Эффективность пероральной вакцинации оценивали по отсутствию случаев заболевания бешенством среди диких плотоядных и накоплению в сыворотках их крови вируснейтрализующих антител. Через 30 дн, 6 и 12 мес после пероральной вакцинации выборочно исследовали сыворотки крови от 10 вакцинированных лисиц. Титры вируснейтрализующих антител обнаруживали у 80% отловленных лисиц, которые колебались соответственно в пределах 1:96±1,2; 1:12±0,5 (P < 0,001); 1:3±0,3 (P < 0,001). За период 1986-1988 гг. на территории совхозов им. Г.Гуляма и "Галляарал", где перорально вакцинировали лисиц, случаи бешенства диких плотоядных не зарегистрированы. Таким образом, разработанный способ пероральной иммунизации диких плотоядных против бешенства с использованием вирусосодержащих гранул оказался эффективным методом профилактики бешенства в стационарно неблагополучных по этой болезни природных очагах.

5. Общие ветеринарно-санитарные профилактические мероприятия по предотвращению бешенства и ликвидации очагов рабической инфекции в Узбекской ССР. В результате многолетних исследований эффективности проводимых мероприятий против бешенства животных в республике установили, что осуществление профилактических мероприятий против этой болезни за последние годы не были достаточно эффективны. Одним из увеличением числа животных, подвергаемых вакцинации против бешенства, случаи заболевания не снижались. Основная причина этого, по нашим наблюдениям, состояла в том, что мероприятия против бешенства животных в большинстве районов республики проводили уже в основном после появления болезни, вынужденно; охват вакцинацией животных в стационарно неблагополучных, условно благополучных по бешенству и других зонах был одинаковым; вакцинацию проводили недифференцированно и в большинстве случаев с охватом только 15-25% животных.

В связи со сказанным, по результатам исследований, нами разработаны "Временные рекомендации по предотвращению заболевания животных бешенством в Узбекистане", которые одобрены НТС МСХ УзССР 13.03.1981 г. и утверждены ГУВ МСХ УзССР 04.05.1981 г. Разработанные рекомендации против бешенства, утвержденные ГУВ МСХ УзССР, внедрены в ветеринарную практику на территории Самаркандской и Джизакской областей с 1986-1988 гг. и направлены на ликвидацию очагов рабической инфекции в этих областях УзССР.

Опыт ликвидации очагов рабической инфекции. Ликвидация очагов рабической инфекции начата в 5 стационарно неблагополучных по бешенству совхозах: "40 лет Победы", "Узбекистан" Булунгурского района, им. Г. Гуляма Галляларальского района, "Бахмал" и "Санзар" Бахмальского района с применением новой жидкой инактивированной антирабической вакцины УзНИВИ-ВГНИ на сельскохозяйственных и домашних животных, а в двух совхозах им. Г. Гуляма и "Галляларал" Галляларальского района с применением антирабической вакцины в гранулах для пероральной иммунизации диких плотоядных. В результате осуществления этих мероприятий были ликвидированы очаги бешенства в хозяйствах Галляларальского, Бахмальского районов Джизакской области и Булунгурского района Самаркандской области, и благодаря разработанным нами рекомендаций по предотвращению заболевания животных бешенством в Узбекистане, вакцинации собак, соблюдению строгого контроля за правилами их содержания, массовому отлову и уничтожению бродячих собак и кошек, закрепительным ветеринарно-санитарным и просветительным мероприятиям оказалось возможным недопущение

бешенства в этих районах на протяжении 1986-1988 гг.

## ВЫВОДЫ

1. Бешенство животных на территории Узбекской ССР распространено повсеместно и в период 1951-1986 гг. регистрировалось в горно-предгорной зоне (37,3%), в степной (30,7%), тугайно-камышловых зарослях (23%) и в поливной (преобразованной) зоне (9%).

2. Стационарно неблагополучными по бешенству являются горно-предгорные, степные зоны и тугайно-камышовые заросли, в которых отмечена наибольшая плотность диких плотоядных животных, особенно лисиц, а в тугайно-камышловых зарослях - шакалов, что обуславливает больший контакт их с домашними животными.

В период с 1951 по 1986 гг. бешенством среди домашних животных чаще заболевали собаки (49,6%) и крупный рогатый скот (40,8%).

3. В Узбекской ССР бешенство животных регистрируют круглогодично, с наибольшей активностью проявления болезни в зимне-весенний период, что связано в основном с повышенной миграцией диких плотоядных животных. Установлена цикличность увеличения случаев заболевания бешенством в республике среди животных через каждые 4-6 лет.

4. Доказано носительство вируса бешенства в Узбекской ССР у диких плотоядных животных - лисиц, шакалов, волков, корсаков, барсуков, куниц, камышовых котов и у мышевидных грызунов - серых крыс, сусликов, бельих песчанок, пластинчатозубых крыс, полевых и домашних мышей. Главным резервуаром вируса бешенства являются лисицы, в отдельных зонах шакалы, серые крысы, в частности, показано значение крыс в распространении эпизоотий бешенства среди свиней. Впервые установлено переживание вируса бешенства в организме беркута и выделен вирус от летучих мышей на территории Узбекской ССР.

5. По эпизоотической напряженности проявления бешенства у животных (к общему числу заболеваний за 1951-1986 гг.) на территории Узбекской ССР определены следующие зоны неблагополучия:

- а) наибольшей напряженности (12,0-16,4%) - Ферганская, Самаркандская области, Каракалпакская и Автономная республика;
- б) средней напряженности (9,4-11,5%) - Хорезмская, Ташкентская и Андижанская области;
- в) умеренной напряженности (4,8-7,0%) - Суджандаринская, Джизакская и Кашкадарьинская области;
- г) наименьшей напряженности (2,3-4,0%) - Наманганская, Сырдарьинская и Бухарская области.

6. Установлено, что модифицированная нами методика проведения биологической пробы на бешенство с одновременным заражением мышц-сосунов исследуемым материалом в головной мозг (по 0,03 мл) и под кожу кончика носа (по 0,02 мл) повышает эффективность метода и сокращает сроки получения результатов на 2-3 дня.

7. Выявлены биологические особенности изолятов вирусов, выделенных в разных эпизоотических зонах по заболеванию бешенством в УзССР, которые разделены на 3 основные группы:

а) изоляты с повышенной инфекционной активностью (выделенные в основном в стационарно неблагополучных пунктах, в зонах с наибольшей и средней эпизоотической напряженностью), обладающие высокой вирулентностью и инкубационным периодом заболевания у зараженных в мозг белых мышей в среднем от 8,2 до 9,5 дн;

б) изоляты со средней инфекционной активностью (выделенные в неблагополучной зоне), обладающие средней вирулентностью и инкубационным периодом в среднем от 12 до 13,6 дн;

в) изоляты с низкой инфекционной активностью (выделенные в условно благополучных пунктах, в зоне с наименьшей эпизоотической напряженностью), обладающие низкой вирулентностью и инкубационным периодом у зараженных белых мышей в среднем от 20 до 22 дн.

8. Штаммы Л-4225 и С-4285 уличного вируса бешенства, выделенные от больных лисиц и собак, вызывают стабильную 100%-ную гибель зараженных животных с коротким инкубационным периодом и могут быть использованы в качестве контрольных при определении иммуногенности антирабических вакцин и степени напряженности иммунитета у вакцинированных животных.

9. Адаптирован к ткани мозга молодых ослов производственный штамм "овечий-ГНКИ" фиксированного вируса бешенства. Полученный штамм О-73 обеспечивает образование напряженного иммунитета у вакцинированных животных до 18 мес (срок наблюдения).

10. Разработаны способы изготовления и методы контроля эффективных безвредных антирабических вакцин для животных: сухой вирус-вакцины ВГНКИ-УзНИВИ с адьювантом для иммунизации крупного рогатого скота, овец, собак и жидкой инактивированной вакцины УзНИВИ-ВГНКИ для иммунизации крупного рогатого скота, овец, ослов, собак и кошек.

11. Установлено, что разработанная нами сухая вирусвакцина против бешенства вызывает на 25-й день у вакцинированных животных образование напряженного иммунитета продолжительностью не менее 1 года (срок наблюдения).

12. Двукратная иммунизация животных с интервалом 40 дн жидкой инактивированной вакциной обеспечивает образование у них иммунитета до 18 мес (срок наблюдения) при 90-100%-ной гибели в контроле невакцинированных животных, зараженных смертельной дозой уличного вируса бешенства (шт. М-777).

13. Экспериментально доказано, что вынужденная лечебно-профилактическая иммунизация крупного рогатого скота и собак жидкой инактивированной антирабической вакциной (внутримышечно 3 дня подряд и через 16 дн) на четвертый день после заражения их уличным вирусом предохраняет животных от клинического проявления заболевания и гибели.

14. Установлено, что двукратная пероральная иммунизация лисиц с интервалом 18-20 дн разработанной нами антирабической вакциной в гранулах из шт. О-73 вызывает образование специфических антител, которые выявляются в сыворотке крови через 30 дн в титрах 1:64-1:128, 6 мес - 1:8-1:16 и через 12 мес - 1:2-1:4, что обеспечивает устойчивость их к контрольному заражению уличным вирусом бешенства и эпизоотическое благополучие по бешенству до 12 мес (срок наблюдения).

15. Разработанные нами рекомендации по комплексной лабораторной диагностике бешенства животных, профилактике заболевания и мерам борьбы с бешенством в Узбекской ССР комиссионно апробированы в 1986-1988 гг. и внедрены в ветеринарную практику республики, что позволило в зоне с наибольшей эпизоотической напряженностью по бешенству создать благополучие среди иммунизированных домашних, сельскохозяйственных животных и диких плотоядных.

#### ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Для профилактики бешенства в Узбекской ССР разработаны, апробированы и внедрены в ветеринарную практику:

1. Временные указания по усилению мероприятий против бешенства животных в Узбекистане. - Утверждены ГУВ МСХ УзССР, 1978 г.

2. Временное дополнительное указание по комплексной лабораторной диагностике бешенства животных. - Утверждено ГУВ МСХ УзССР, 1979 г.

3. Способ пероральной иммунизации диких плотоядных животных против бешенства. Одобрен ветеринарной секцией ИТС МСХ СССР (протокол № 16 от 15.02.1979 г.).

4. Временные методические указания по пероральной иммунизации диких плотоядных против бешенства. - Утверждены ГУВ МСХ УзССР,

1981г.

5. Временные рекомендации по предотвращению заболевания животных бешенством в Узбекистане. - Утверждены ГУВ МСХ УзССР, 1981 г.

6. Инструкция по изготовлению и контролю вакцины (УзНИВИ-ВГНИ) против бешенства инактивированной жидкой. - Утверждена ГУВ Госагропрома СССР 5 июля 1989 г.

7. Наставление по применению вакцины (УзНИВИ-ВГНИ) против бешенства жидкой инактивированной. - Утверждено ГУВ Госагропрома СССР 5 июля 1989 г.

8. Технические условия (ТУ 10-19-94-89) "Вакцина (УзНИВИ-ВГНИ) против бешенства инактивированная жидкая".

РАБОТЫ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Результаты исследований опубликованы в 34 научных работах.

1. Маматов Н.М. К вопросу диагностики бешенства у животных //Тезисы докл. XXXII науч.конф. Сам.СХИ-Самарканд.-1972.-С. 48-49.

2. Маматов Н.М. Некоторые вопросы диагностики бешенства у животных //Сб.работ "Болезни с/х животных".-Ташкент.-1973.-Вып. XXI.-С. 143-144.

3. Маматов Н.М., Мирзаяров М., Хушвактов Д. Особенности краевой эпизоотологии бешенства животных в предгорных зонах впа Узбекистана //Сб.работ "Болезни с/х животных".-Ташкент.-1973.-Вып. XXI.-С. 145-146. Доля соискателя - 90%.

4. Маматов Н.М., Хазраткулов Т.М. Эпизоотология бешенства в Узбекистане //Сб.работ "Болезни с/х животных".-Ташкент.-1973.-Вып. XXI.-С. 147-150. Доля соискателя - 95%.

5. Маматов Н.М., Хазраткулов Т.М. Дикая фауна - резервуар и источник инфекции //Сб.работ "Болезни с/х животных".-Ташкент.-1973.-Вып. XXI.-С. 151-152. Доля соискателя - 90%.

6. Маматов Н.М., Хазраткулов Т.М. К вопросу эпизоотологии бешенства животных в Самаркандской области //Материалы Седьмой конф. молодых ученых Узбекистана по сельскому хозяйству.-Ташкент.-1973.-С. 96-98. Доля соискателя - 95%.

7. Маматов Н.М., Хушвактов Д., Маматкулов Д.М. К вопросу о роли крыс в эпизоотологии бешенства свиней в Сурхандарьинской области //Кн. "Болезни с/х животных".-Ташкент.-1974.-Т. XXII.- С. 137-140. Доля соискателя - 85%.

8. Маматов Н.М., Садыкова Л.М., Хазраткулов Т.М., Хушвактов Д. Некоторые особенности краевой эпизоотологии бешенства животных в УзССР //"Био- и геогельминтозы Узбекистана и борьба с ними". Науч. тр. Самаркандский государственный университет им. Алишера Навои.-Самарканд.-1975.-С. 212-213. Доля соискателя - 90%.

9. Маматов Н.М. Сравнительное изучение различных методов лабораторной диагностики бешенства //МСХ УзССР. Инф. лист.-1975.-С. 1-4.

10. Маматов Н.М., Садыкова Л.М., Хазраткулов Т.М. Влияние ареколина на антирабический иммунитет у собак //"Био- и геогельминтозы Узбекистана и борьба с ними". Науч. тр. Самаркандский государственный университет им. Алишера Навои.-Самарканд.-1975.-С. 219-222. Доля соискателя - 80%.

11. Маматов Н.М., Садикова Л.М. Различные способы испытания уличного вируса бешенства на лисицах // "Био- и геогельминтозы Узбекистана и борьба с ними". Науч. тр. Самаркандский государственный университет им. Алишера Навои.-Самарканд.-1975.-С. 223-224. Доля соискателя - 90%.

12. Маматов Н.М. Вирусологическое обследование диких, домашних плотоядных животных на бешенство в различных ландшафтных зонах Узбекистана // Тезисы докл. юбилейной конф. УзНИВИ.-Тайляк.-1976.- Ч. I.-С. 174-176.

13. Маматов Н.М. Напряженность иммунитета у животных, привитых против бешенства сухой антирабической вирус-вакциной // Тезисы докл. юбилейной конф. УзНИВИ.-Тайляк.-1976.- Ч. I.-С. 176-179.

14. Маматов Н.М., Хушвактов Д., Хазраткулов Т.М. Некоторые биологические свойства штаммов уличного вируса бешенства, выделенных из природного очага в Узбекской ССР // Тезисы докл. юбилейной конф. УзНИВИ.-Тайляк.-1976.-Ч. I.-С. 179-181. Доля соискателя - 90%.

15. Маматов Н.М., Хазраткулов Т.М., Хушвактов Д. Некоторые особенности краевой эпизоотологии бешенства животных в УзССР // Тезисы докл. юбилейной конф. УзНИВИ.-Тайляк.-1976.-Ч. 3.-С. 42-43. Доля соискателя - 80 %.

16. Садикова Л.М., Березкин А.С., Маматов Н.М. Опыт борьбы с бешенством в городе Самарканде // Кн. "Проблемы морфологии и паразитологии". Материалы науч. конф. "Ешгвардия".-Ташкент.-1976.-С. 53-55. Доля соискателя - 90%.

17. Маматов Н.М., Садикова Л.М. Патогенность для белых мышей и крыс штаммов уличного вируса бешенства, выделенных в природном очаге Узбекской ССР // Кн. "Проблемы морфологии и паразитологии". Материалы науч. конф. "Ешгвардия".-Ташкент.-1976.-С. 78-82. Доля соискателя - 95%.

18. Маматов Н.М., Садикова Л.М. О выделении нейротропного вируса у летучих мышей в Узбекистане // Кн. "Проблемы морфологии и паразитологии". Материалы науч. конф. "Ешгвардия".-Ташкент.-1976.-С. 82-84. Доля соискателя - 90%.

19. Маматов Н.М., Шатохин Н.Г., Хазраткулов Т.М. Пероральная иммунизация лисиц против бешенства // Кн. "Проблемы морфологии и паразитологии". Материалы науч. конф. "Ешгвардия".-Ташкент.-1976.-С. 163-166. Доля соискателя - 95%.

20. Маматов Н.М. Вопросы эпизоотологии и профилактики бешенства животных в Узбекистане // Кн. "Болезни с/х животных".-Ташкент.-1978.-Т. XXVI.-С. 198-202.

21. Маматов Н.М. Сравнительное изучение скорости проникновения вируса бешенства в ЦНС и значение места инфицирования в развитии заболевания // Кн. "Болезни с/х животных".-Ташкент.-1978.-Т.- XXVII.-С. 71-74.

22. Маматов Н.М. Сравнительное изучение биологических особенностей штаммов уличного вируса бешенства, выделенных в природном очаге УзССР // Кн. "Болезни с/х животных".-Ташкент.-1978.-Т.- XXVIII.-Ч. I.-С. 70-73.

23. Маматов Н.М. Напряженность иммунитета у плотоядных животных, вакцинированных орально против бешенства // Кн. "Болезни с/х животных".-Ташкент.-1979.-Т. XXVIII.-Ч. 2.-С. 68-70.

24. Маматов Н.М. О природных очагах бешенства животных на территории Узбекской ССР // X Всесоюз. конф. по природной очаговости болезней.-Душанбе.-1979.-С. 134-135.

25. Маматов Н.М. Изучение биологических особенностей штаммов уличного вируса бешенства, выделенных от животных и птиц в УзССР // Кн. "Болезни с/х животных".-Ташкент.-1979.-Т. XXIX.-Ч. I.-С. 67-72.

26. Маматов Н.М. Изучение краевых особенностей бешенства животных в Узбекистане // Кн. "Болезни с/х животных".-Ташкент.-1979.-Т. XXIX.-Ч. 2.-С. 100-103.

27. Маматов Н.М. Эффективность методов флуоресцирующих антител при диагностике бешенства животных. Академия наук Узбекской ССР. Министерство высшего и среднего специального образования Узбекской ССР // Тезисы докл. XXVI Всесоюз. совещания по люминесценции.-Самарканд.-1979.-С. 96-97.

28. Маматов Н.М., Сытдыков А.К. Результаты исследований по изысканию перорального метода вакцинации плотоядных животных и собак против бешенства // Кн. "Болезни с/х животных".-Ташкент.-1980.-Т. XXX.-Ч. I.-С. 52-56. Доля соискателя - 90%.

29. Маматов Н.М. Изучение иммуногенности сухой антирабической вирусвакцины ВГНИ-УзНИВИ в условиях Узбекистана // Кн. "Болезни с/х животных".-Ташкент.-1981.-Т. XXX.- Ч. 2.-С. 73-79.

30. А.с. 3242584 СССР. Штамм фиксированный вирус "0-73 УзНИВИ-ВГНИ", используемый для изготовления препарата против бешенства

животных //Маматов Н.М., Ивановский Э.В., Осидзе Д.Ф., Иргашев И.Х., Фомин Ю.В., Панов В.С., Рахимов Т.Х. - № 959424, заявлено 2.02.81 г, зарег. 14.05.82 г. с грифом "Т". Доля соискателя - 60%.

31. А.с. 3283160 СССР. Антирабическая вакцина для пероральной иммунизации, способ ее изготовления и способ профилактики бешенства плотоядных //Маматов Н.М., Осидзе Д.Ф., Ивановский Э.В., Иргашев И.Х., Сытдыков А.К., Шатокин Н.Г., Фомин Ю.В., Рахимов Т.Х. - № 980308, заявлено 13.05.81 г., зарег. 9.08.82 г. с грифом "Т". Доля соискателя - 50%.

32. А.с. 3362947 СССР. Вакцина против бешенства животных и способ ее получения //Маматов Н.М., Осидзе Д.Ф., Иргашев И.Х., Сытдыков А.К., Рахимов Т.Х., Панов В.С., Фомин Ю.В. - № 1032612, заявлено 3.12.81 г., зарег. 1.04.84 г. с грифом "Т". Доля соискателя - 50%.

33. Маматов Н.М. Изучение иммуногенности жидкой инактивированной антирабической вакцины //Тезисы докл. науч. конф. - Самарканд. - 1986. - С. 69-71.

34. Маматов Н.М. Иммуногенность жидкой инактивированной вакцины УзНИВИ-ВГНИИ //Кн. "Инфекционные болезни с/х животных и птиц". - Ташкент. - 1986. - С. 36-41.

*М.М.*

---

Заказ № 19. Подписано в печать 6.12.89. Формат 60 x 84<sup>1</sup>/16  
Бумага писчая № 1. Печать офсетная. 2 п.л. Тираж 100. АСП.  
Участок офсетной печати КВИ, Казань-420074. Ветинститут.

---