

# Оценка эффективности препарата «Форвет»<sup>®</sup>

## В комплексной терапии инфекционного ринотрахеита кошек

### Evaluation of the effectiveness of the drug «Forvet»<sup>®</sup> in the complex therapy of infectious rhinotracheitis (herpes virus infection FHV-1) in cats

**С.В. Щепеткина**<sup>1</sup>, кандидат ветеринарных наук, руководитель научного консультационного центра по разработке и трансферу системных технологий в ветеринарии и сельском хозяйстве Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины ([animal.health.77@gmail.com](mailto:animal.health.77@gmail.com)),

**О.А. Ришко**<sup>1</sup>, ветеринарный врач,

**В.И. Матвеева**<sup>2</sup>, ветеринарный врач.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины» (196084, Санкт-Петербург, Черниговская ул., 5)

<sup>2</sup>Сеть ветеринарных клиник «Гелиэт» (198261, Санкт-Петербург, пр. Маршала Жукова, 54 кор. 6)

**Ключевые слова:** герпесвирусная инфекция кошек, инфекционный ринотрахеит, кошки, «Форвет»<sup>®</sup>.

**Сокращения:** в/в — внутривенно, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, МТ — масса тела, п/к — подкожно, ПЦР — полимеразноцепная реакция, ABCD — European Advisory Board on Cat Diseases (Европейский консультативный совет по болезням кошек), GlcNAc — N-Acetylglucosamine (N-ацетилглюкозамин), ELISA — enzymelinked immunosorbent assay (иммуноферментный анализ), FHV — feline herpesvirus (герпесвирус кошек), Hb — hemoglobin (гемоглобин), MMR — macrophage mannose receptor (макрофагальный рецептор маннозы), АФК — активные формы кислорода, PRR — pattern recognition receptor (рецепторы распознавания образов), VNA — virusneutralizing antibodies (вируснейтрализующие антитела).

## Введение

Герпесвирусная инфекция кошек (более известное название — инфекционный ринотрахеит кошек) — остропротекающая болезнь, характеризующаяся поражением глаз и органов дыхания. Болеют кошки всех пород, независимо от возраста. Заболеваемость может достигать 50 %, смертность составляет 5...20 %.

Возбудитель (FHV) относится к отряду Herpesvirales, семейству Herpesviridae, подсемейству Alphaherpesvirinae, роду *Varicellovirus*. Вирус инактивируется в течение 3 ч при 37 °С и чувствителен к большинству дезинфицирующих, моющих средств и антисептиков. Остается вирулентным в течение примерно 5 месяцев при 4 °С, около 1 месяца при 25 °С; инактивируется при 56 °С через 4...5 минут [22].

Двухцепочечная ДНК вируса упакована в икосаэдрический капсид, окруженный липидной бислоидной оболочкой, из которой выступают шипы гликопротеина. Гликопротеины оболочки вируса играют большую роль в индукции защитных иммунных реакций хозяина [20]. После заражения обнаружение VNA коррелирует с распознаванием гликопротеинов FHV [2].

У кошек FHV реплицируется в эпителиальных клетках конъюнктивы, верхних дыхательных путей, а также в нейронах [27]. Первичные места репликации FHV-1 включают в себя слизистую оболочку носовой перегородки, раковину, носоглотку, конъюнктиву и верхнюю часть трахеи, миндалины и нижнечелюстные лимфатические узлы. Вирус вызывает лизис эпителия носовой полости с распространением на конъюнктивальный мешок, глотку, трахею, бронхи и бронхиолы. Поражения характеризуются многоочаговым некрозом эпителия, инфильтрацией нейтрофильных гранулоцитов и воспалением.

Латентная хроническая инфекция — результат острой инфекции, реактивация (например, на фоне стресса) приводит к выделению вируса из ротовой полости и секрета конъюнктивы. Основными источниками передачи вируса

являются ороназальные и глазные выделения инфицированных кошек. Котята могут заражаться FHV от матерей — носителей вируса [9].

В небольших популяциях здоровых кошек распространенность вируса составляет менее 1 %, тогда как в больших популяциях может достигать 20 % [1, 3, 11]. В приютах риск контаминации и инфицирования выше — до 50 % [23].

Почти все кошки с первичной инфекцией становятся латентными носителями на протяжении всей жизни. Диагностических методов выявления скрытого носительства в настоящее время не разработано, поскольку вирус сохраняется в виде геномной ДНК в ядре латентно инфицированных нейронов без репликации. Выделение вируса может быть вызвано экспериментально — путем введения глюкокортикоидов (70 %) или же происходит под воздействием стресса, такого, например, как лактация (40 %) или перемещение животного в новую для него среду (18 %) [6, 8, 9, 23]. После полного клинического выздоровления вирус может еще некоторое время обнаруживаться в смывах до полной его элиминации из организма.

Лабораторная диагностика ринотрахеита кошек в настоящее время чаще всего выполняется путем выделения возбудителя (VI, Virus Isolation) или ПЦР с использованием смывов из ротовой полости и конъюнктивы. VI позволяет выявить вирус и является лабораторным золотым стандартом диагностики [6, 18]. Антитела к FHV могут быть обнаружены с помощью теста нейтрализации или ELISA в сыворотке, слезах и спинномозговой жидкости [5, 19]. Прямых методов диагностики герпесвирусной инфекции при хроническом или латентном течении не разработано.

Клинические признаки заболевания: гиперсаливация, чихание и кашель, гипертермия, депрессия, анорексия, серозные или серозно-гнойные выделения из глаз и носа, гиперемия конъюнктивы. Зачастую процесс осложняется

вторичной бактериальной инфекцией. Иногда наблюдают пневмонию и вирусемическое состояние с тяжелыми генерализованными признаками и летальным исходом [10]. Хронический риносинусит — частая причина чихания и выделений из носа — также связан с инфекцией. Однако в исследованиях вирусная ДНК обнаружена только у некоторых пораженных кошек [12], то есть вирус только инициирует состояние, которое затем поддерживается иммунопосредованными механизмами, что приводит к необратимому разрушению носовых раковин, костных структур и осложняется вторичной бактериальной инфекцией.

Руководство по лечению герпесвирусной инфекции кошек было опубликовано Европейским консультативным советом по болезням кошек (ABCD) [26] и включает в себя восстановление баланса жидкости, электролитов и кислотно-основного равновесия, применение антибиотиков широкого спектра действия с целью предотвращения бактериальной инфекции, противовирусных препаратов [26] и назначение симптоматического лечения.

Как уже было сказано ранее, при герпесвирусной инфекции особую роль в формировании иммунного ответа организма играют гликопротеины, встроенные в оболочку вируса. Благодаря им вырабатываются VNA, поскольку именно они (гликопротеины) являются основной мишенью вируснейтрализующих антител и распознаются организмом хозяина.

Основа иммунного ответа — это реакции гуморального и клеточного иммунитета. Распознавание вирусных гликанов по PRR — один из механизмов противовирусного ответа врожденного иммунитета. Рецепторы лектина С-типа (CLR) способны воспринимать гликаны, присутствующие в вирусных патогенах для активации иммунного ответа такими реакциями, как фагоцитоз, процессинг и презентация антигена, и последующей активацией Т-клеток. MMR участвует в работе врожденного иммунитета путем распознавания гликановых структур на патогенах; способен распознавать остатки маннозы, фукозы и GlcNAc, которые присутствуют в гликопротеинах оболочки различных вирусов [14].

Рецептор маннозы является важным членом семейства лектиноподобных рецепторов С-типа. Он распознает гликозилированные молекулы, которые содержат остаток маннозы, трегалозную группу или остаток N-ацетилглюкозы. Многие рецепторы маннозы экспрессируются на поверхности макрофагов — альвеолярных, перитонеальных и мононуклеарных (в крови) и играют важную роль в раннем иммунном ответе. После связывания с растительными полисахаридными лигандами рецепторы маннозы могут усиливать фагоцитарную активность макрофагов, продуцировать АФК, активировать фактор транскрипции NF-κB и индуцировать секрецию цитокинов.

Цитокины играют важную роль в регуляции межклеточных взаимодействий, воспалительных и иммунных реакций, оказывают регулирующее воздействие как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет. Полисахариды могут стимулировать высвобождение цитокинов в макрофагах. Синергетический эффект воздействия цитокинов и полисахаридов растений на макрофаги также может активировать иммунный ответ макрофагов. Большинство исследований показали, что растительные полисахариды активируют макрофаги, распознавая специфические рецепторы на их поверхности и связываясь с ними, что вызывает иммунный ответ и оказывает иммуномодулирующее действие. Макрофаги могут связываться с полисахаридами и гликопротеинами растительного происхождения с помощью Toll-подобного

рецептора 4 (TLR4), CD14, рецепторов комплемента 3 (CR3), акцептора (SR), маннозы (MR); дектина-1. Активация рецепторов макрофагов может инициировать серию внутриклеточных сигнальных каскадов, что приводит к активации транскрипции и синтезу связанных с воспалением цитокинов.

Многочисленные исследования показали, что растительные полисахариды регулируют иммунную систему несколькими способами и на разных уровнях. Они не только активируют иммунные клетки, в том числе Т-клетки, В-лимфоциты, макрофаги и естественные клетки-киллеры, но также активируют комплементы и стимулируют выработку цитокинов [28].

Активность растительных полисахаридов включает в себя иммунную регуляцию, противоопухолевые, противорадиационные и противовирусные эффекты [4, 13, 15, 29], а структура полисахаридов напрямую связана с их функциональной активностью [30]. Краловец и соавт. сообщили, что комплекс полисахарид / гликопротеин с молекулярной массой > 100 кДа, состоящий в основном из галактозы, рамнозы и арабинозы, обладает высокой биологической активностью [16]. Lo et al. исследовали арабинозу, маннозу, ксилозу и галактозу в качестве четырех наиболее важных моносахаридных компонентов, способствующих макрофагальной стимуляции [17].

«Форвет»® (раствор для инъекций) в качестве действующего вещества содержит 0,04 мг/мл панавира — очищенного экстракта побегов *Solanum tuberosum* — полисахаридного комплекса класса гексозных гликозидов, в состав которого входят, %: рамноза — 2...10, арабиноза — 3...15, глюкоза — 10...67, галактоза — 2...27, ксилоза — 0,1...3, манноза — 0,1...5, а также уронеовые кислоты — 2...5 и вспомогательные вещества — натрия хлорид и вода для инъекций. Полисахаридный комплекс панавира, входящий в состав «Форвета»®, обладает цитопротективным действием, индуцирует синтез интерферона, тормозит репликацию вирусов в клетках.

## Цель исследования

Определить [эффективность применения препарата «Форвет»® в комплексной терапии инфекционного ринотрахеита \(герпесвирусной инфекции FHV-1\) кошек.](#)

## Материалы и методы

Эффективность препарата изучали в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, которое проводили в двух ветеринарных клиниках сети «Гелиэт» (Санкт-Петербург) в период с 09.01.2019 по 31.12.2019.

В эксперимент включили 120 кошек в возрасте от 5 до 6 месяцев, МТ 1,5...2 кг, с диагнозом «инфекционный ринотрахеит кошек», поставленным на основании результатов диагностических исследований (анамнез, ПЦР, клинический анализ крови, температура тела, истечения из глаз и носовой полости, наличие поражений на слизистых оболочках). Все животные были подобраны на улицах для дальнейшего лечения и распределения в приюты города.

Каждое животное, которое соответствовало критериям включения, было рандомизировано в одну из двух групп, при этом вероятность случайного распределения в одну из групп составляла 50 %. Животным присваивали рандомизационный номер, в соответствии с которым назначали лечение. Животным одной группы вводили исследуемый препарат («Форвет»®), а кошки другой группы (плацебо группа) получали физиологический раствор вместо противовирусного препарата.

Диагноз «ринотрахеит кошек» ставили комплексно на основании клинических признаков (серозный / гнойный конъюнктивит, ринит, гиперсаливация, лихорадка, гиперемия и отечность слизистой носоглотки, чихание, отсутствие аппетита), для подтверждения диагноза использовали ПЦР (исследовали смывы с конъюнктивы глаз, носового прохода и ротовой полости) и общий клинический анализ крови (на базе ветеринарной лабораторной службы — «ВЕТТЕСТ»).

результаты были систематизированы, внесены в таблицы и проанализированы.

В таблице 1 представлены результаты по изучению динамики изменения клинических признаков у животных подопытной и контрольной групп.

У большей части животных при первичном приеме отмечали истечения из носа и глаз, чихание, снижение аппетита и незначительную гипертермию. При первичном обследовании у 80,0 % животных наблюдали истечения из носа, у 88,33 %

**Таблица 1. Динамика изменения клинических признаков у животных подопытной и контрольной групп**  
**The dynamics of changes in clinical signs in animals of the experimental and control groups**

День исследования	Группа	Температура тела	Истечения из носа / % к количеству в группе		Истечения из глаз / % к количеству в группе		Чихание / % к количеству в группе		Отсутствие аппетита / % к количеству в группе	
1	Плацебо	39,5±0,11	55	91,66	49	81,66	45	75,00	36	64,00
	«Форвет»*	39,5±0,18	41	68,33	57	95,00	37	61,66	26	43,33
3	Плацебо	38,8±0,12	56	93,33	53	88,33	46	76,66	14	23,33
	«Форвет»*	38,8±0,19	50	83,33	58	96,66	22	36,66	7	11,66
5	Плацебо	38,7±0,09	57	95,00	53	88,33	36	60,00	0	0,00
	«Форвет»*	38,5±0,13	41	68,33	58	96,66	11	18,33	0	0,00
7	Плацебо	38,6±0,11	52	86,66	49	81,66	23	38,33	0	0,00
	«Форвет»*	38,5±0,10	20	33,33	30	50,00	0	0,00	0	0,00
10	Плацебо	38,5±0,08	20	33,33	27	45,00	19	31,66	0	0,00
	«Форвет»*	38,4±0,09	3	5,00	6	10,00	0	0,00	0	0,00

ПЦР и клинический анализ крови были выполнены в день обращения животного (для подтверждения диагноза), на 5-й и 10-й день лечения.

Схема лечения была одинакова для всех животных и включала в себя применение антибактериального препарата (синулокс) в течение 10 дней согласно инструкции; обработка глаз лосьоном (ромашка), глазной мазью (тетрациклин 1 %) — 2 раза в день, 7 дней. Группе №1 (плацебо) вводили изотонический раствор натрия хлорида, группе №2 (подопытная) применяли препарат «Форвет»® — в дозе 1 мл, один раз в день, п/к в течение 10 дней. Животным в тяжелом состоянии дополнительно вводили 5%-й раствор глюкозы — 50 мл в/в, один-два раза в день, до появления аппетита.

В период исследования гибель животных не зафиксирована. Осложнений при применении препаратов не обнаружено. Животных с сочетанной инфекцией в группы не включали.

## Результаты и обсуждение

В ходе исследования животные были осмотрены ветеринарным специалистом с документальным фиксированием клинических признаков на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й и 10-й дни лечения. Также на 1-й, 5-й и 10-й день брали пробы биоматериала из носовой, ротовой полостей и с поверхности конъюнктивы для определения титра вируса (в ПЦР) и пробы крови для общего клинического анализа. Полученные

— из глаз, у 68,33 % — чихание, у 51,66 % — отсутствие аппетита. По группам животных регистрировали следующие клинические признаки, %: группа плацебо — истечения из носа (91,66), истечения из глаз (81,66), чихание (75), снижение аппетита (64). В подопытной группе животных, %: истечения из носа (68,33), истечения из глаз (95), чихание (61,66), отсутствие аппетита (43,33). Подробно результаты динамики изменений клинических признаков приведены в таблице 1.

На 3-й день эксперимента в подопытной группе и в группе плацебо число животных с проявлением клинических признаков в виде истечений из глаз и носа увеличилось, число животных с такими признаками, как гипертермия, отсутствие аппетита и чихание, уменьшилось.

На 5-й день эксперимента в подопытной группе наблюдали уменьшение следующих клинических признаков: истечения из носа, чихание, что снижает возможность возникновения осложнений, так как отсутствуют условия для развития вторичной бактериальной инфекции.

Из данных таблицы 1 видно, что в подопытной группе при применении препарата «Форвет»® клиническое выздоровление наступало быстрее, чем в группе плацебо.

В таблице 2 приведены результаты клинического исследования крови кошек подопытной и контрольной групп.

Таблица 2. Результаты клинического исследования крови подопытной и контрольной групп  
The results of a clinical study of blood of the experimental and control groups

Показатель	Нормы лаборатории	День 1		День 5		День 10	
		Плацебо	Форвет	Плацебо	Форвет	Плацебо	Форвет
Эритроциты, x10 <sup>12</sup> /л	5...10	8,15±1,35	8,44±1,32	8,20±1,19	8,42±0,68	7,54 ±0,77	8,90 ±0,97
Гемоглобин, г/л	80...150	113,58 ±14,76	119,44±20,99	114,2±10,97	119,57±15,04	111,38±10,29	120,35±18,81
Гематокрит, %	24...45	34,62 ±4,68	36,56±5,63	35,00±4,01	37,19±3,67	34,60±5,10	35,23±5,28
Общий объем эр., Фл	39...55	41,97±3,72	44,25±3,13	42,18±3,81	43,95±3,89	39,65±2,82	42,66±2,88
Среднее содержание Hb в эр., пг	13...17	14,5±1,14	14,25±1,13	14,86±0,98	14,68±1,01	14,53±1,20	14,56±1,15
Средняя концентрация Hb в эр., г/л	300...360	324,59±14,32	326,00±14,53	326,75±13,12	329,78±14,10	324,55±14,76	331,63±13,29
Распределение эритроцитов в крови, %	14...31	17,32 ±2,74	16,23±1,61	15,75±1,67	16,10±1,89	15,00 ±0,92	15,19±0,77
Лейкоциты, x10 <sup>9</sup> /л	5,5...19,5	10,35 ±0,89	10,55±1,54	10,63±0,85	11,67±2,45	9,96 ±1,23	8,92 ±1,41
Палочкоядерные нейтрофилы, % x10 <sup>9</sup> /л	0...3	2,68 ±0,87 0,28 ±0,06	2,51±1,11 0,26±0,06	4,68±0,94 0,49±0,06	1,05±0,89 0,12±0,08	2,0 ±1,05 0,19 ±0,07	2,88 ±0,73 0,25 ±0,09
Сегментоядные нейтрофилы % x 10 <sup>9</sup> /л	35...75 3,96...14,04	33,78±2,61 3,5±0,39	34,98±2,41 3,69±0,45	37,98±3,77 4,04 ±0,7	35,07±2,6 4,09±0,71	41,01±5,42 4,08±0,5	46,71±3,54 4,16 ±0,78
Эозинофилы % x10 <sup>9</sup> /л	2...12 0,33...1,17	2,96±1,22 0,31±0,08	3,38±1,2 0,36±0,12	3,61±1,04 0,39±0,11	3,03±0,80 0,35±0,09	2,1±0,75 0,20±0,08	3,95 ±1,04 0,35 ±0,15
Базофилы % x10 <sup>9</sup> /л	0...1 -	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00
Моноциты, % x10 <sup>9</sup> /л	0...4 -	2,14±0,73 0,22±0,04	2,03±0,84 0,22±0,05	2,01±0,59 0,21±0,05	1,27±0,54 0,14±0,04	2,2±0,73 0,21±0,08	1,3±0,46 0,12±0,04
Лимфоциты % x10 <sup>9</sup> /л	20...55 1,21...4,29	58,44±2,85 6,04±0,67	57,1±2,46 6,02±0,91	51,72±2,15 5,50±0,33	59,58±3,65 6,99±0,62	52,69±3,72 5,28±0,37	45,16±2,08 4,02±0,49
Тромбоциты, x10 <sup>9</sup> /л	200...600	209,45±21,88	218,82±40,16	202,13±12,43	248,33±24,45	213,18±23	231,07±80,13
Средний объем тромбоцитов, Фл	0...99,9	9,73±1,34	9,84±1,06	9,23±1,36	10,04±1,73	11,02±1,65	12,78±1,83

Данные таблицы 2 свидетельствуют о том, что у всех животных при первичном приеме регистрировали лимфоцитоз, связанный с наличием инфекционного процесса в организме, снижение количества сегментоядерных нейтрофилов, что указывает на распространение инфекции. К пятому дню в подопытной группе наблюдается достоверное повышение содержания лимфоцитов ( $p=0,03(St)$ ), которое происходит в результате действия препарата «Форвет»® на секрецию цитокинов, пролиферацию иммунных клеток и фагоцитарную активность макрофагов (согласно исследованию, Yin M., 2019, о полисахаридных комплексах). На 5-й день опыта отмечен лейкоцитарный сдвиг влево (относительное увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов) в плацебо группе, характерный для острой стадии воспалительного процесса, чего не наблюдали в подопытной группе.

К 10-му дню лечения в клиническом анализе крови наблюдали дальнейшее снижение количества лимфоцитов в обеих группах, при этом в плацебо группе это происходило медленнее, чем в подопытной. Возвращение количества лимфоцитов ( $p=0,04(St.)$ ) в пределы физиологической нормы обусловлено завершением иммунного ответа и, как следствие, быстрой гибелью эффекторных лимфоцитов (Т-хелперы и Т-киллеры). Таким образом, мы можем сделать вывод, что в группе, получавшей препарат «Форвет»® выздоровление происходило быстрее, чем в группе плацебо. В таблице 3 представлены результаты по изучению динамики изменения титра возбудителя *Feline herpesvirus 1* при исследовании методом ПЦР у животных подопытной и контрольной групп.

Таблица 3. Динамика изменения титра возбудителя <i>Feline herpesvirus 1</i> при исследовании методом ПЦР у животных подопытной и контрольной групп (количество инфекционного агента на клетку)		
The dynamics of changes in the titer of the pathogen <i>Feline herpesvirus 1</i> when tested by PCR in animals of the experimental and control groups (the amount of infectious agent per cell)		
День исследования	Группы	
	Плацебо	«Форвет»®
1	312,83±68,19	343,83±87,31
5	150,17±38,27	116,33±39,16
10	42,5±29,81	5,0±7,85

Данные таблицы 3 свидетельствуют о том, что у животных подопытной группы наблюдали достоверно ускоренную, по сравнению с контрольной группой животных, элиминацию вируса из организма ( $p=0,01(W)$ ).

## Выводы

На основании анализа результатов многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования установлена клиническая эффективность препарата «Форвет»® — полисахаридного комплекса класса гексозных гликозидов в составе комплексной терапии инфекционного ринотрахеита (герпесвирусной инфекции FHV-1) кошек. В группе животных, которым применяли «Форвет»® наблюдали более быструю элиминацию вируса, возвращение показателей крови в пределы физиологической нормы, уменьшение выраженности клинических признаков заболевания уже к пятому дню и практически полное клиническое выздоровление

к седьмому дню лечения, по сравнению с плацебо группой.

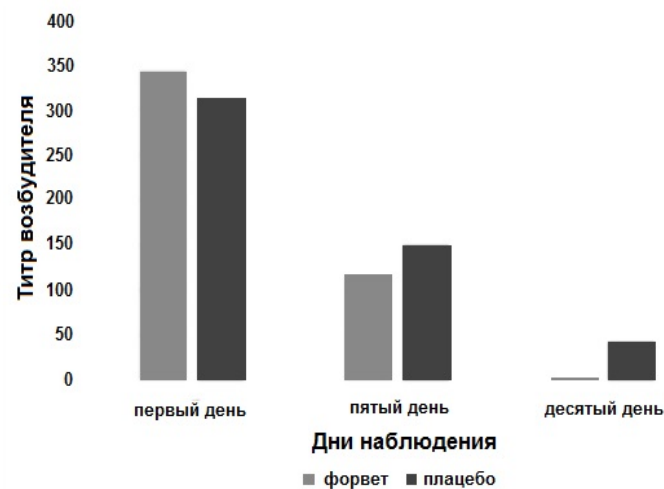


Рис. 1 Динамика титра возбудителя у подопытной и контрольной групп животных

The dynamics of the titer of the pathogen in the experimental and control groups of animals

## Библиография:

- Binns S.H., Dawson S., Speakman A.J., Cuevas LE, Hart C.A., Gaskell C.J., Morgan K.L., Gaskell R.M., A study of feline upper respiratory tract disease with reference to prevalence and risk factors for infection with feline calicivirus and feline herpesvirus, *J Feline Med Surg*, 2000, No. 2, pp. 123-133.
- Burgener D.C., Maes R.K., Glycoprotein-specific immune responses in cats after exposure to feline herpesvirus-1, *Am J Vet Res.*, 1988, Oct, 49(10), pp. 1673-1676.
- Coutts A.J., Dawson S., Willoughby K., Gaskell R.M., Isolation of feline respiratory viruses from clinically healthy cats at UK cat shows, *Vet Rec*, 1994, No.135, pp. 555-556.
- Chen L., Huang G., Antitumor activity of polysaccharides: an overview, *Curr Drug Targets*, 2018, No. 19, pp. 89-96. doi: 10.2174/1389450118666170704143018.
- Dawson D.A., Carman J., Collins J., Hill S., Lappin M.R. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of feline herpesvirus 1 IgG in serum, aqueous humour, and cerebrospinal fluid. *J Vet Diagn Invest*, 1998, No. 10, pp. 315-319.
- Ellis T.M., Feline respiratory virus carriers in clinically healthy cats, *Australian Veterinary Journal*, 1981, Vol. 57, No. 3, pp. 115-118.
- Gaskell R., Dawson S., Radford A., Thiry E., Feline herpesvirus, *Vet Res*, 2007, No. 38, pp. 337-354.
- Gaskell R.M., Povey R.C., Experimental induction of feline viral rhinotracheitis virus re-excretion in FVR-recovered cats, *Vet Rec.*, 1977 Feb, Vol. 12, No. 100(7), pp. 128-133.
- Gaskell R.M., Povey R.C., Transmission of feline viral rhinotracheitis, *Vet Rec*, 1982, No. 111, pp. 359-362.
- Gaskell R., Dawson S., Radford A., Feline respiratory disease, Greene C.E., ed. *Infectious diseases of the dog and cat*, Missouri, WB Saunders, 2006, pp. 145-154.
- Helps C.R., Lait P., Damhuis A., Björnehmmar U., Bolta D., Brovida C., Chabanne L., Egberink H., Ferrand G.,

- Fontbonne A., Pennisi M.G., Gruffydd-Jones T., Gunn-Moore D., Hartmann K., Lutz H., Malandain E., Möstl K., Stengel C., Harbour D.A., Graat E.A., Factors associated with upper respiratory tract disease caused by feline herpesvirus, feline calicivirus, Chlamydomydia felis and Bordetella bronchiseptica in cats: experience from 218 European catteries, *Vet Rec*, 2005, No. 159, pp. 669-673.
12. Henderson S.M., Bradley K., Day M.J., Tasker S., Caney S.M., Hotston Moore A., Gruffydd-Jones T.J., Investigation of nasal disease in the cat – a retrospective study of 77 cases, *J Feline Med Surg*, 2004, No. 6, pp. 245-257.
  13. Jaja-Chimedza A., Graf B.L., Simmler C., Kim Y., Kuhn P., Pauli G.F. Raskin I, Biochemical characterization and anti-inflammatory properties of an isothiocyanate-enriched moringa (*Moringa oleifera*) seed extract, *PLoS ONE*, 2017, No. 12, e0182658. doi: 10.1371/journal.pone.0182658.
  14. João T., Monteiro and Bernd Lepenies Myeloid C-Type Lectin Receptors in Viral Recognition and Antiviral Immunity, *Viruses*, 2017 Mar, No. 9(3), pp. 59. Published online 2017 Mar 22. doi: 10.3390/v9030059.
  15. Kouakou K., Schepetkin I.A., Yapi A., Kirpotina L.N., Jutila M.A., Quinn M.T., Immunomodulatory activity of polysaccharides isolated from *Alchornea cordifolia*, *J Ethnopharmacol.*, 2013, No. 146, pp. 232–42. doi: 10.1016/j.jep.2012.12.037.
  16. Kralovec J.A., Metera K.L., Kumar J.R., Watson L.V., Girouard G.S., Guan Y., Carr R.I., Barrow C.J., Ewart H.S., Immunostimulatory principles from *Chlorella pyrenoidosa*—part 1: isolation and biological assessment in vitro, *Phytomedicine*, 2007, No. 14, pp. 57-64. doi: 10.1016/j.phymed.2005.09.002.
  17. Lo T.C., Kang M.W., Wang B.C., Chang C.A., Glycosyl linkage characteristics and classifications of exopolysaccharides of some regionally different strains of *Lentinula edodes* by amplified fragment length polymorphism assay and cluster analysis, *Anal Chim Acta*, 2007, No. 592, pp. 146–53. doi: 10.1016/j.aca.2007.04.021.
  18. Maggs D.J., Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of feline herpesvirus type 1, *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 2005, Vol. 20, No. 2, pp. 94-101.
  19. Maggs D.J., Lappin M.R., Reif J.S., et al., Evaluation of serologic and viral detection methods for diagnosing feline herpesvirus-1 infection in cats with acute respiratory tract or chronic ocular disease. *J Am Vet Med Assoc*, 1999b, No. 214, pp. 502-507
  27. Nasisse M.P., Guy J.S., Davidson M.G., Sussman W.A., and Fairley N.M., Experimental ocular herpes virus infection in the cat. Sites of virus replication, clinical features and effects of corticosteroid administration, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 1989, Vol. 30, No. 8, pp. 1758-1768.
  28. Pedersen N.C., Feline herpesvirus type 1 (feline rhinotracheitis virus). In: Appel MJ (ed.): *Virus infections of carnivores*. Amsterdam, Elsevier science publishers, 1987, pp. 227-237.
  29. Pedersen N.C., Satop R., Foley J.E., Poland A.M., Common virus infections in cats, before and after being placed in shelters, with emphasis on Feline enteric coronavirus, *J Feline Med Surg*, 2004, No. 6, pp. 83-88.
  30. Tai S.H.S., Niikura M., Cheng H.H., Kruger J.M., Wise A.G., Maesa.K., Complete genomic sequence and an infectious BAC clone of feline herpesvirus-1 (FHV-1), *Virology*, 2010, Vol. 401, No. 2, pp. 215-227.
  31. Thiry E., Feline Herpesvirus. In *Clinical virology of the dog and cat (Collection Clinical Virology)*. Éditions du Point Vétérinaire, Maisons-Alfort (France), 2006, pp. 91-97.
  32. Thiry E., Addie D., Belák S., Boucraut-Baralon C., Egberink H., Frymus T., Gruffydd-Jones T., Hartmann K., Hosie M.J., Lloret A., Lutz H., Marsilio F., Pennisi M.G., Radford A.D., Truyen U., Horzinek M.C., Feline herpesvirus infection ABCD guidelines on prevention and management, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2009, Vol. 11, No. 7, pp. 547-555.
  33. Thiry E., Feline Herpesvirus infection. European Advisory Board on Cat Diseases, 2017, available at <http://www.abcdcatsvets.org/felineherpesvirus/>.
  34. Yin M., Zhang Y., Li H., Advances in Research on Immunoregulation of Macrophages by Plant Polysaccharides, *Front. Immunol.*, 2019, No. 10, pp. 145. doi: 10.3389/fimmu.2019.00145.
  35. Wang X., Gao A., Jiao Y., Zhao Y., Yang X., Antitumor effect and molecular mechanism of antioxidant polysaccharides from *Salvia miltiorrhiza* Bunge in human colorectal carcinoma LoVo cells, *Int J Biol Macromol.*, 2018, No. 108, pp. 625-634. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.12.006.
  36. Zhao X., Li J., Liu Y., Wu D., Cai P., Pan Y., Structural characterization and immunomodulatory activity of a water soluble polysaccharide isolated from *Botrychium ternatum*, *Carbohydr Polym.*, 2017, No. 171, pp. 136–42. doi: 10.1016/j.carbpol.2017.05.014.