

РУССКИХ ВЕРА ВАЛЕРЬЕВНА

РИНОТРАХЕИТ КОШЕК (КЛИНИКО-ЭПИЗООТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ)

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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук

Новосибирск - 2009

003468742

Работа выполнена в Государственном научном учреждении Институт экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока Сибирского отделения Россельхозакадемии

Научный руководитель:

Официальные оппоненты:

доктор биологических наук, старший научный сотрудник Глотова Татьяна Ивановна

доктор биологических наук, старший научный сотрудник Семенихин Владимир Иванович,

кандидат ветеринарных наук Аксенов Василий Иванович

Ведущая организация: ФГОУ ВПО «Уральская государственная сельскохозяйственная академия»

Защита состоится 2009 г. в «/У» часов на заседании

диссертационного совета Д.006.045.01. при Государственном научном учреждении Институт экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока СО Россельхозакадемии по адресу: 630501, Новосибирская область, Новосибирский район, п. Краснообск, ГНУ ИЭВСиДВ, а/я 8. тел/факс (383) 348-44-62.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНСХБ СО Россельхозакадемии Автореферат разослан » ^ 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Г.М. Стеблева

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Ринотрахеит кошек - широко распространенное инфекционное заболевание вирусной этиологии. Возбудитель болезни, FeHV-1, относится к подсемейству Alphaherpesvirinae, роду Varicellovirus, вызывает у взрослых животных преимущественно поражения органов респираторного тракта и глаз (J.F. Evermann et al., 1993; M.J. Daniels et al., 1999; L. Munson et al., 2003; A.J. Davison et al., 2005).

Важным биологическим свойством вируса является формирование состояния латенции, при котором переболевшие животные, остаются пожизненными вирусоносителями. В некоторых питомниках по выращиванию кошек до 97% животных могут иметь специфические антитела к FeHV-1, что свидетельствует об энзоотическом характере инфекции. При таком типе течения болезнь сопровождается периодическими рецидивами с выделением вируса во внешнюю

среду. Однако у неимунных животных ринотрахеит протекает значительно тяжелее с вовлечением в инфекционный процесс до 100% животных (M.P. Nasisse et al., 1998).

При энзоотическом течении, а также при систематической профилактической вакцинации животных, болезнь проявляется в виде слабого респираторного синдрома, а также в виде субклинической или инаппарантной инфекции.

Впервые болезнь описана в США как «синдром поражения верхних дыхательных путей» у котят (R.A. Grandell, F.D. Maurer, 1958). В России выделение вируса с установлением его этиологической роли было осуществлено Э.И. Элизбарашвили и соавт. (1995), затем в Сибири во время вспышки заболевания в питомнике домашних кошек (Т.И. Глотова, 2000).

В последние годы возрос интерес к разведению высокопородных, племенных животных, сопровождающийся их постоянным экспортом и импортом, что значительно усугубляет эпизоотическую ситуацию по инфекционным болезням.

Распространению возбудителя инфекции среди популяции домашних кошек способствуют концентрация животных в питомниках по их разведению, перегруппировки, выставки, вязки и другие мероприятия, сопровождающиеся стрессами, при которых происходит реактивация вируса из латентного состояния, сопровождающаяся его репликацией и экскрецией во внешнюю среду с носовыми, глазными и вагинальными выделениями, а также слюной животных.

При данной патологии большую роль играет специфическая профилактика, поскольку иммунизированные животные легче переносят инфекцию, однако она не предотвращает латентного состояния вируса.

Количество экспериментальных работ, посвященных изучению клинико-эпизоотологических аспектов ринотрахеита кошек в различных климатогеографических регионах России, ограничено. Недостаточное внима-

ние уделяется изучению роли вируса в патологии органов воспроизводства, а также - противовирусной активности различных препаратов.

Цель и задачи исследования. Целью работы являлось изучение клинико-эпизоотологических аспектов ринотрахеита кошек в зависимости от способа содержания животных, определение роли возбудителя в патологии органов воспроизводства, а также изучение противовирусной активности различных препаратов.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить особенности эпизоотической ситуации и клинического проявления ринотрахеита кошек при групповом и индивидуальном содержании, а также - при острой и латентной (рецидивирующей) формах проявления инфекции.
2. Определить роль вируса в патологии органов воспроизводства кошек.
3. Изучить противовирусную активность препаратов ридостин, гама-прен, ацикловир и йодантипирин в отношении вируса ринотрахеита кошек *in vitro* и *in vivo*.

Научная новизна работы.

1. Доказано широкое распространение ринотрахеита среди популяции кошек г. Новосибирска при индивидуальном и групповом содержании. Подтверждено наличие как острой, так и латентной формы инфекции. Частота возникновения и тяжесть клинического проявления болезни коррелируют с концентрацией животных, а также с наличием сопутствующих инфекций (калицивироз, хламидиоз). Болезнь протекает чаще с поражением глаз и респираторных органов.

2. Выделение изолята «Сима» из содержимого матки кошки с преждевременными родами, подтвержденное высоким уровнем сероконверсии к нему, предполагает участие вируса в этиологии патологии воспроизводительной функции данного вида животных.

3. Показана противовирусная активность препаратов ридостин, гама-прен, ацикловир и йодантипирин в отношении вируса ринотрахеита кошек *in vitro* и *in vivo*.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты исследований представляют теоретическую и практическую ценность, так как дают возможность расширить научные знания относительно роли вируса ринотрахеита кошек в возникновении массовых заболеваний у кошек, сопровождающихся поражениями органов респираторного тракта, глаз и органов воспроизводства. Они могут быть использованы при дальнейшем изучении эпизоотологии вирусных инфекций у кошек с целью совершенствования лечебно-профилактических мероприятий.

Результаты исследований открывают возможность повышения уровня эффективности лечебно-профилактических мероприятий при ринотрахеите кошек за счет использования препаратов, обладающих противовирусной активностью в отношении FeHV-1.

Разработаны рекомендации «Стратегия и принципы применения противовирусных препаратов при вирусных болезнях продуктивных и мелких домашних животных», рассмотренных и утвержденных подсекцией секции инфекционной патологии отделения ветеринарной медицины Россельхозакадемии «Проблемы инфекционной патологии животных в регионе Сибири и Дальнего Востока» (протокол № 3 от 30.10.07).

Апробация полученных результатов. Материалы исследований доложены на первом съезде ветеринарных фармакологов России (Воронеж, 2007), на III Международной научно-практической конференции (Павлодар, 2007), на III конференции молодых ученых СО Россельхозакадемии (Крас-нообск, 2008), на Международной конференции (Астана, 2008).

Публикация результатов исследований. По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ в сборниках научных трудов, журнале «Сибирский вестник сельскохозяйственной науки» и других изданиях.

Внедрение результатов исследования. Результаты научных исследований использованы при составлении рекомендаций «Стратегия и принципы применения противовирусных препаратов при вирусных болезнях продуктивных и мелких домашних животных», рассмотренных и утвержденных Ученым советом ГНУ ИЭВСиДВ СО Россельхозакадемии (протокол № 3 от 30.10.07) и подсекцией секции инфекционной патологии отделения ветеринарной медицины Россельхозакадемии «Проблемы инфекционной патологии животных в регионе Сибири и Дальнего Востока» (протокол № 3 от 30.10.07).

Материалы по изучению противовирусной активности препаратов в отношении FeHV-1 применяются специалистами ветеринарных клиник г. Новосибирска и г. Омска при лечении различных клинических форм ринотрахеита кошек, а также в учебном процессе в ФГОУ ВПО «Новосибирский Государственный аграрный университет» и ФГОУ ВПО «Уральская государственная академия ветеринарной медицины».

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 131 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических предложений, списка литературы, приложений, иллюстрирована 13 рисунками и 20 таблицами. Список литературы представлен 215 источниками, в том числе 161 зарубежным.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Особенности распространения и клинического проявления ринотрахеита кошек при индивидуальном и групповом содержании, острой и латентной формах инфекции.

2. Материалы, определяющие этиологическую роль вируса ринотрахеита кошек в патологии воспроизводительной функции.

3. Результаты изучения противовирусной активности препаратов ридостин, гамапрен, ацикловир и йодантипирин в отношении вируса ринотрахеита кошек *in vitro* и *in vivo*.

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы и методы

Работа выполнена в 2005 - 2008 гг. в лаборатории биотехнологии-диагностический центр ГНУ ИЭВСиДВ СО Россельхозакадемии.

Особенности клинического проявления ринотрахеита кошек изучали путем осмотра животных, поступающих в ветеринарные клиники, а также находящихся в условиях частных питомников по разведению кошек.

Эпизоотологическое обследование частных питомников проводили по методике С.И. Джупины (1991).

Лабораторные диагностические исследования проводили в лаборатории биотехнологии - диагностический центр ГНУ ИЭВСиДВ СО Россельхозакадемии.

Вирусы и культуры клеток. В опытах использовали вирус ринотрахеита кошек (штамм Гранд). Титрование вируса проводили микрометодом в 96-луночных культуральных планшетах (Costar) с культурой клеток FS (селезенка кошки) с использованием не менее 4 параллельных рядов. Инфекционный титр вируса выражали в ТЦД₅₀/мл (50%-ная тканевая цитопатическая доза).

Наличие вируснейтрализующих антител в пробах сыворотки крови кошек определяли в реакции нейтрализации с использованием той же культуры клеток. Постановку реакции нейтрализации проводили с постоянной дозой вируса (100 ТЦД₅₀/мл) и двукратными разведениями сыворотки крови, микрометодом в культуральных 96-луночных планшетах по методу М. Mochizuki (1977). Учет реакции проводили на третьи сутки после заражения монослоя культур клеток.

В качестве ростовой среды использовали питательную среду Игла MEM с однократным и двойным набором аминокислот, витаминов, 5-10% сыворотки плодов коровы «HyClone» (серия 5037, кат. № SH30088.03), 0,06% L-глутамина, 100 мкг/мл канамицина. Клетки культивировали при 37°С и 5% CO₂ в качестве поддерживающей среды использовали ту же среду без, или с 2% сыворотки.

Выделение вируса от больных и инфицированных животных проводили микрометодом в первично трипсинизированной культуре клеток почки эмбриона котенка, полученной по стандартной методике.

Препараты. Ридостин (ЗАО «Вектор-Медика», серии 61006), гама-прен (серия № 006, ООО «ГамаВетФарм»), йодантипирин (серия 030307, ООО "Наука, Техника, Медицина"), ацикловир (серия 391108, ООО «Озон»).

Определение токсичности и противовирусной активности препаратов *in vitro* и *in vivo* проводили в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (Р.У. Хабриев, 2005).

Результаты клинического обследования животных подтверждали данными анализа проб биоматериала, отобранных от животных, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). ПЦР проводили на амплификаторе марки «Бис-108» производства ГНЦ ВБ «Вектор».

Учитывали наличие болезней, протекающих у кошек со сходной симптоматикой, - калицивироз и хламидиоз. Для проведения дифференциальной диагностики использовали коммерческие тест-системы: «Калици-вир», «Риновир» и «ХЛА-КОМ», разработанные ФГУ «ВГНКИ» совместно с Центральным научно-исследовательским институтом эпидемиологии.

В сыворотке крови определяли активность ферментов печеночного происхождения - трансаминаз и щелочной фосфатазы. Для этого использовали реактивы фирмы Bioson (Германия).

Статистическую обработку проводили общепринятыми методами (И.П. Ашмарин и соавт., 1962). Достоверность результатов подтверждали путем статистической обработки и определения различий средних значений с помощью критерия Стьюдента. Для обработки полученных данных использовали программу «Microsoft Excel».

Автор выражает благодарность за помощь в выполнении некоторых разделов диссертации гл. ветеринарному врачу клиники «ДокторВет» Т.Е. Тугуновой, зав. лабораторией биотехнологии-диагностический центр ГНУ ИЭВСиДВ СО Россельхозакадемии А.Г. Глотову, сотрудникам лаборатории А.В. Нефедченко и С.В. Котеневой, а так же ООО «ГамаВет-Фарм», предоставившему препарат гамапрен.

2.2. Результаты исследований 2.2.1. Распространение и особенности клинического проявления ринотрахеита кошек в г. Новосибирске

Для изучения распространения ринотрахеита кошек провели анализ и статистическую обработку материалов исследования животных, поступивших в ветеринарную клинику «ДокторВет» в период с 2005 по 2008 гг.

Всего обследовали 2780 животных, принадлежащих частным питомникам, заводчикам, в возрасте от нескольких недель (менее 1 месяца) до 14 лет. В результате проведенных исследований у 458 обследованных животных (16,47%) были выявлены клинические признаки, характерные для ринотрахеита кошек.

У животных отмечали преимущественно конъюнктивальную форму инфекции, риниты, трахеиты, в редких случаях - эндометриты, рождение мертворожденных котят, аборт на последних сроках беременности, уродства, рождение котят без шерсти, эрозии в ротовой полости.

От этих животных были отобраны пробы биоматериала для исследования вирусологическими методами, включая ПЦР.

Частота выявления вируса от животных, поступивших в ветеринарные клиники в период 2005 - 2008 гг. с клиническим проявлением инфек-

ции, при помощи ПЦР составила 38,4%, причем в 23,8% случаев - в моноварианте (таблица 1).

Таблица 1 - Выявление различных возбудителей инфекционных заболеваний в пробах биоматериала от кошек

n=458

Инфекционное заболевание Количество положительных проб Процент положительных проб от числа исследованных

Ринотрахеит 109 23,8

Калицивироз 89 19,4

Хламидиоз 92 20,1

Ринотрахеит и калицивироз 20 4,4

Ринотрахеит и хламидиоз 13 2,8

Ринотрахеит, калицивироз, хламидиоз 34 7,4

Калицивироз и хламидиоз 20 4,4

Всего: 377 82,3

Не выявлено: 81 17,7

Результаты исследований показали, что в 7,4% случаев клинические проявления болезни у животных были вызваны ассоциацией трех возбудителей (вирус калицивироза и ринотрахеита кошек, хламидии), в 4,4% - ассоциацией вируса калицивироза и ринотрахеита кошек. В 2,8% случаев выявили вирус ринотрахеита кошек и хламидии. Вирус калицивироза и хламидии одновременно обнаружили в 2,8% исследованных проб.

Из 109 проб биоматериала, в которых вирус ринотрахеита выявлен в моноварианте: 53 (48,6%) были отобраны от животных с респираторной, 46 (42,2%) - конъюнктивальной, 7 (6,4%) - генитальной формами инфекции, а 3 (2,8%) - при поражениях слизистой ротовой полости и языка.

Случаи заболевания ринотрахеитом регистрировали у животных различных пород (персидская, британская, сфинкс, русская голубая, шотландская вислоухая, мейн-куны, а также - беспородных) в возрасте от 1-3 мес. до 5 лет и старше, содержащихся индивидуально и групповым методом в частных питомниках, специализирующихся на их разведении, равномерно на протяжении анализируемого периода времени.

Кошки при том и другом методах их содержания в равной степени были подвержены болезни. Случаи ринотрахеита чаще всего выявляли у котят 1-6-месячного возраста, преимущественно в виде острой формы.

Установлено, что породные, так и беспородные животные, а также коты и кошки были подвержены болезни, не зависимо от способа их содержания (индивидуального или группового).

Рассматривая данные о восприимчивости животных к ринотрахеиту в зависимости от породной принадлежности трудно сделать достоверные выводы, поскольку нет сведений об относительной распространенности тех или иных пород кошек на конкретной территории.

Однако полученные нами сведения позволяют сделать предположение о том, что восприимчивость животных к ринотрахеиту не зависит от породной принадлежности.

Для получения достоверной информации о распространении ринотрахеита кошек при групповом их содержании в период 2006-2008 гг. дополнительно обследовали животных в одном из питомников персидских кошек во время развития острой формы инфекции и в 5 питомниках, в которых ранее отмечались вспышки ринотрахеита.

Результаты показали, что в период острой вспышки болезни клинические симптомы регистрировались у 100% животных всех половозрастных групп, что было подтверждено положительными результатами ПЦР во всех случаях. Однако выделить вирус в чувствительной культуре клеток в 100% случаев удалось только от котят до 6-месячного возраста, что может свидетельствовать о том, что эта возрастная группа является наиболее восприимчивой к заражению. Частота выделения вируса от животных в возрасте от 6 до 12-месяцев составляла 60%, от одного до пяти лет - 20%. В период активной циркуляции вируса среди восприимчивых животных титры его достигали максимальных значений у животных до 6-месяцев (таблица 2).

Таблица 2 - Активность выделения вируса с носовыми секретами у животных с различными формами инфекции

№ п/п Форма инфекции Количество исследованных /положительных проб Возрастная группа Титр вируса в культуре клеток FS, (M±t), lg ТЦД 50/мл

1 Острая 15/15 до 6 месяцев 7,08±0,05

5/3 от 6 до 12 месяцев 6,79±0,07

5/1 от 1 до 5 лет 6,46±0,09

2 Латентная 20/8 от 1 до 2 лет 2,03±0,12

5/1 от 2 до 5 лет 2,05±0,16

По мнению И. М. СажеП (1982) животные с острой формой инфекции - основной источник вируса и выделяют его в более высоких титрах в течение длительного периода времени. Однако латентно инфицированные

животные также могут выделять вирус при рецидивах инфекции и инфицировать восприимчивых животных.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что при латентной форме инфекции активность выделения вируса с носовыми секретами животных составляла по возрастным группам: от 1 до 2 лет - 2,03±0,12 ТЦД 50/ил; от 1 до 5 лет - 2,05±0,16 1ё ТЦД 50/мл.

Результаты исследования парных проб сыворотки крови, отобранных от животных питомника в период начала острой вспышки болезни и через три недели после появления первых клинических признаков, выявили диагностический (четырёх и более кратный) прирост титров вируснейтрали-зующих антител, свидетельствующий об этиологическом значении вируса ринотрахеита кошек в ее возникновении. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Выявление вируснейтрализующих антител к вирусу ринотрахеита кошек в реакции нейтрализации в культуре клеток Р8

№ Количество Возрастная Титры вируснейтрализующих анти-

п/п животных группа тел (M±t), 1²

Первое взятие Второе взятие

I 15 до 6 2,53±0,55 11,73±2,30

месяцев

2 5 от 6 до 12 1,20±0,43 16,00±3,92

месяцев

3 5 от 1 до 5 лет 0,8±0,44 10,4±2,15

Учитывая высокую аналитическую чувствительность метода ПЦР с целью выявления максимального числа животных, инфицированных вирусом, провели изучение его эффективности в сравнении с методом выделения вируса в культуре клеток. Для этого исследовали 61 пробу биоматериала от животных 5 питомников с численностью животных от 6 до 30 голов.

В результате в различных питомниках выявили от 25 до 80% инфицированных животных (таблица 4). Наименьшее количество инфицированных животных выявили в питомнике №4, где на протяжении 5 и более лет проводилась регулярная поголовная профилактическая вакцинация, максимальное - в двух питомниках (№3 и №5), где вакцины не применялись вообще. В питомниках №№ 1 и 2 в связи с неполным охватом вакцинацией количество инфицированных животных составило 44,4% от числа исследованных.

Таблица 4 - Сравнительная эффективность выделения вируса в культуре клеток и ПЦР

№п/п Количество животных в питомнике ВВ ПЦР

Количество положительных проб, исследованных животными в методами/% от числа исследованных

питомнике ВВ ПЦР

1 9 4/44,4 4/44,4

2 6 2/33,3 2/33,3

3 30 19/63,3 24/80,0

4 8 2/25,0 2/25,0

5 10 5/50,0 6/60,0

Всего: 61 34/55,7 38/62,3

В среднем в 5 обследованных питомниках инфицированность животных вирусом ринотрахеита составила по результатам выделения вируса в культуре клеток - 55,7%, исследования методом полимеразной цепной реакции - 62,3%.

2.2.2. Выделение вируса ринотрахеита кошек в культуре клеток при патологии воспроизводительной функции

Роль вируса ринотрахеита кошек наиболее хорошо изучена при поражении респираторных органов и патологии глаз.

До сих пор не накоплено достаточного материала, подтверждающего значение вируса ринотрахеита в развитии различных патологий репродуктивных органов у кошек. По мнению М. А. Nickman (1994) для инфекции, вызванной данным вирусом, наличие абортос и других поражений репродуктивных органов у кошек не является характерным.

По нашим наблюдениям у кошек, больных респираторной формой болезни, регистрируются признаки поражений репродуктивных органов в виде эндометритов, абортос, бесплодия. Кроме того, вирус ринотрахеита в моноварианте выявлен методом ПЦР в 6,4% проб биоматериала, отобранных от животных с данной патологией.

Для подтверждения роли вируса в патологии органов размножения провели выделение вируса в первично трипсинизированной культуре клеток почки котенка. Для этого использовали 7 проб биоматериала от животных с преждевременными родами, давших положительные результаты на наличие вируса при исследовании методом ПЦР.

В результате исследований в первично трипсинизированной культуре клеток почки котенка выделили один изолят, обозначенный нами «Сима».

Первые признаки цитопатического действия вируса наблюдали через 24 часа после заражения. Через 48 часов отмечали поражение более 50% монослоя клеток (рисунок 1).

Рисунок 1 - Первично трипсицинизированная культура клеток почки эмбриона котенка (а - неинфицированная; б - через 48 часов после инфицирования вирусом ринотрахеита кошек). Увеличение 250

Цитопатогенное действие вируса характеризовалось образованием «окон» в монослое и синцития, округлением клеток. К 72 часам после заражения цитопатический эффект наблюдали у 90-100% клеток монослоя.

Выделенный изолят вызывал характерные изменения в монослое клеток на протяжении трех последовательных пассажей, развитие ЦПД в ранние сроки (на 1-ые сутки инкубирования) и накапливался в высоких титрах - до $6,75 \lg \text{ТЦД} / 0, \text{мл}$

Выделенный изолят был типирован при помощи ПЦР и моноспецифической гипериммунной кроличьей сыворотки.

Ретроспективный диагноз был поставлен при исследовании проб сыворотки крови от кошки и асцитической жидкости от рожденного котенка путем выявления вируснейтрализующих антител в высоких титрах: 1:64 и 1:16, соответственно.

2.2.3. Противовирусная активность препаратов в опытах *in vitro* и *in vivo* в отношении вируса ринотрахеита кошек

При выборе нетоксических концентраций всех изучаемых препаратов в культуре клеток FS было отмечено, что они оказались одинаковыми у препаратов ацикловира, йодантипирин и ридостин и были равны 50 мкг/мл, у препарата гамапрен нетоксическая концентрация составила 500 мкг/мл. Дальнейшие исследования проводили с использованием именно этих доз.

С целью изучения противовирусной активности препаратов монослой культуры клеток заражали вирусом ринотрахеита кошек в дозе не менее 1 ТПДк. через 1,5 часа после этого их отмывали питательной средой без сыворотки и вносили препараты в 50%-ных ингибирующих дозах (опыт) или разводящую среду (контроль). Через 72 часа культивирования вируса в таких биосистемах культуральную жидкость титровали. Противовирусный эффект препаратов рассчитывали по соотношениям инфекционных активностей вирусов в опытных и контрольных образцах.

В каждом опыте проводили дополнительный контроль на токсичность испытуемой дозы препаратов

В результате опытов нами подтверждена высокая противовирусная активность Ацикловира в отношении вируса ринотрахеита кошек, достоверно снижающего его концентрации по сравнению с контролем более чем на $4 \lg \text{ТЦД} / 0, \text{мл}$

Установлена также выраженная противовирусная активность препаратов гамапрен и йодантипирин. Они снижали его инфекционную активность более чем на $2 \lg \text{ТЦД} / 0, \text{мл}$. Наименьшее противовирусное действие в опытах *in vitro* проявил препарат ридостин (таблица 5).

Таблица 5 - Накопление вируса ринотрахеита кошек в культуральной жидкости в присутствии препаратов.

Название препарата	Используемая доза препарата, мкг/мл	Концентрация вируса ринотрахеита кошек ($M \pm m$), $\lg \text{ТЦД} / 0, \text{мл}$
--------------------	-------------------------------------	---

Опыт	Контроль	
------	----------	--

Гамапрен	500	$3,07 \pm 0,07$ $5,58 \pm 0,07$
----------	-----	---------------------------------

Ацикловир 50 1,33±0,18

Йодантипирин 50 3,58±0,07

Ридостин 50 4,00±0,12

Примечание-, различия между контролем и соответствующим показателем статистически достоверны с вероятностью 95%.

Противовирусную активность препаратов *in vivo* оценивали на животных при групповом содержании в питомниках во время острых вспышек болезни. Критерием эффективности препаратов служили сокращение сроков проявления клинических признаков заболевания и длительности выделения вируса от больных животных (рисунок 2). В каждой опытной и контрольной группе было по 6 животных в возрасте 5-6 месяцев, отобранных по принципу аналогов, Всего использовали 42 котенка с признаками острой респираторной инфекции.

Во всех пробах носовых выделений и истечений из глаз, отобранных от животных в разгар острой вспышки заболевания, методом ПЦР был выявлен вирус ринотрахеита кошек.

По данным А.А. Сулимова (1995) сроки проявления клинических признаков у инфицированных вирусом ринотрахеита в естественных условиях животных составляют 10-14 суток, а длительность выявления ДНК вируса в носовых секретах методом полимеразной цепной реакции - более трех недель (В. J. Weigler, 1997; A. Vogtlin, 2002).

□ сроки Проявления клинически >: прн:шЭ*яр

В сроки ИьЩйКнНя вируса с иосооыми

С-фСТГг.Н!

Опытнее {J-3 гамяпрск; 4 ■ пцнклзвир: йодантнпирнн, С -рнаоепт) РГ ttllllТрОJblIM (7) группы ЖРЛ^ТЛЫК

Рисунок 2 - Противовирусная активность препаратов в отношении вируса ринотрахеита в опытах *in vivo*

По нашим данным длительность проявления клинических признаков в контрольной группе животных, лечение которых не проводили, в среднем по группе составляла 15,4 ±0,36 суток, а длительность выделения вируса с носовыми секретами по результатам ПЦР -21,4 ±0,83 суток.

В результате проведенных исследований установлена положительная корреляция противовирусной активности препаратов ацикловир и йодан-тнлирин в опытах *in vitro* и *in vivo* в отношении вируса ринотрахеита кошек. Ридостин при наименьшей противовирусной активности в опытах *in vitro* был эффективным *in vivo*. Его применение привело к сокращению сроков проявления клинических признаков болезни в среднем по группе до 4,5±0,20 суток, выделения вируса - до 5,83±0,15 суток. Менее выраженную противовирусную активность в отношении вируса в опытах *in vivo* проявил препарат гамапрен при всех использованных методах введения. Подкожное введение препарата сопровождалось ярко выраженной болевой реакцией со стороны животных и наименьшей противовирусной эффективностью.

Полученные результаты могут дослужить основой для выбора эффективных противовирусных препаратов для этиотропной терапии ринотрахеита кошек.

выводы

1. Ринотрахеит кошек широко распространен среди животных питомников и частных владельцев г. Новосибирска. Заболевание регистрировали у животных различных пород в возрасте от 1 -3 мес. до 5 лет и старше, особенностей сезонного проявления инфекции не установили. Инфицированность животных выше при групповом содержании и в среднем составляла по результатам выделения вируса в культуре клеток - 55,73%, а по результатам полимеразной цепной реакции - 62,3%.

2. Количество инфицированных животных в питомниках зависело от наличия профилактической вакцинации. Инфицированность животных в питомнике, где проводилась плановая иммунизация составила 25%, в питомниках с неполным охватом вакцинации - 44,4%, а в питомниках, где она не проводилась вообще - 80%.

3. Частота выявления вируса от клинически больных животных, поступивших в ветеринарные учреждения в 2005 - 2008 гг., при помощи ПЦР составила 38,4%. Вирус выявляли в 23,8% случаев в моноварианте, в 7,4 - в ассоциации с вирусом калицивируса и хламидиями, в 4,4 - с вирусом ка-лицивироза, а в 2,8% случаев - с хламидиями. У 48,6% животных регистрировали респираторную, у 42,2 - конъюнктивальную, у 6,4 - генитальную формы инфекции, у 2,8% - поражения слизистой ротовой полости и языка.

4. В период острой вспышки болезни в питомниках по разведению кошек инфицировались все животные. Возрастная группа животных до 6-месячного возраста являлась наиболее восприимчивой к заболеванию (выделение вируса в 100% случаев заболевания), инфицированность животных в возрасте от 6 до 12-месяцев составляла 60%, от одного до пяти лет - 20%.

5. Выявление вируса ринотрахеита кошек методом ПЦР в пробах биоматериала от животных с поражениями органов воспроизводства, подтвержденное выделением вируса в культуре клеток и высоким уровнем се-роконверсии к нему у переболевших животных, предполагает этиологическую роль вируса в данной патологии.

6. Подтверждена высокая противовирусная активность ацикловира в отношении вируса ринотрахеита кошек, достоверно снижающего его концентрации по сравнению с контролем более чем на 4×10^5 ТЦД₅₀/мл, установлена выраженная противовирусная активность у гамапрена и йодантипи-рина, снижающих инфекционную активность вируса более чем на 2 lgTLUW. Наименьшее противовирусное действие в опытах *in vitro* проявил ридостин.

7. Установлена положительная корреляция противовирусной активности ацикловира и йодантипирина в опытах *in vitro* и *in vivo* в отношении вируса ринотрахеита кошек. Применение ридостина приводило к сокращению сроков проявления клинических признаков болезни у животных до 45 суток, выделения вируса - до 7-9 суток. Менее выраженную активность в отношении вируса в опытах *in vivo* проявил препарат гамапрен.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

С целью повышения эффективности противозооотических мероприятий при ринотрахеите кошек наряду с клиническим обследованием необходимо проводить лабораторные диагностические исследования биоматериала от животных с признаками респираторных и гинекологических болезней. Для первичного диагноза на ринотрахеит кошек эффективно использовать метод ПЦР, а для окончательного - вирусологические и серологические исследования.

Результаты исследований, отраженные в рекомендациях «Стратегия и принципы применения противовирусных препаратов при вирусных болезнях продуктивных и мелких домашних животных», рассмотренных и утвержденных Ученым советом ГНУ ИЭВСиДВ СО Россельхозакадемии (протокол № 3 от 30.10.07) и подсекцией секции инфекционной патологии отделения ветеринарной медицины Россельхозакадемии «Проблемы инфекционной патологии животных в регионе Сибири и Дальнего Востока» (протокол № 3 от 30.10.07),

целесообразно внедрить в ветеринарную практику и использовать в высших учебных заведениях.

Материалы по изучению особенностей распространения и проявления ринотрахеита кошек используются в учебном процессе в программе подготовки студентов по курсам «Вирусология», «Эпизоотология» по специальности «Ветеринария» в ФГОУ ВПО «Новосибирский Государственный аграрный университет» и ФГОУ ВПО «Уральская государственная академия ветеринарной медицины».

Материалы по изучению противовирусной активности препаратов *in vivo* в настоящее время используются в ветеринарных клиниках, входящих в состав Омской и Новосибирской областных общественных организаций «Ассоциация практикующих ветеринарных врачей», при лечении животных.

Подписано в печать 15.04.2009г. Формат бумаги 60x84 1\16

Объем 1.0 печ.л. Тираж 100 экз. Заказ № 63

Отпечатано в ООО «Омега Принт» 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева,6

Оглавление диссертации Русских, Вера Валерьевна :: 2009 :: Новосибирск

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.

ВВЕДЕНИЕ.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Характеристика возбудителя ринотрахеита кошек
2. Особенности патогенеза и эпизоотологии ринотрахеита кошек
3. Основные клинические формы проявления ринотрахеита у кошек
4. Методы диагностики ринотрахеита кошек.
5. Особенности лечения ринотрахеита кошек.
6. Особенности иммунитета и применения вакцин с целью профилактики ринотрахеита кошек.
7. Меры профилактики и борьбы с ринотрахеитом кошек.

Введение диссертации по теме "Ветеринарная эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология", Русских, Вера Валерьевна, автореферат

Актуальность темы. Ринотрахеит кошек - широко распространенное инфекционное заболевание вирусной этиологии. Возбудитель болезни, FeHV-1, относится к подсемейству *Alphaherpesvirinae*, роду *Varicellovirus*, вызывает у взрослых животных преимущественно поражения органов респираторного тракта и глаз (J.F. Evermann et al., 1993; M.J. Daniels et al., 1999; L. Munson et al., 2003; A.J. Davison et al., 2005).

Важным биологическим свойством вируса является формирование состояния латенции, при котором переболевшие животные, остаются пожизненными вирусоносителями. В некоторых питомниках по выращиванию кошек до 97% животных могут иметь специфические антитела к FeHV-1, что свидетельствует об энзоотическом, характере инфекции. При таком типе течения болезнь сопровождается периодическими рецидивами с выделением вируса во внешнюю среду. Однако у неиммунных животных ринотрахеит протекает значительно тяжелее с вовлечением в инфекционный процесс до 100% животных (M.P. Nasisse et al., 1998).

При энзоотическом течении, а также при систематической профилактической вакцинации животных, болезнь проявляется в виде слабого респираторного синдрома, а также в виде субклинической или интранзальной инфекции.

Впервые болезнь описана в США как «синдром поражения верхних дыхательных путей» у котят (R.A. Grandell, F.D. Maurer, 1958). В России выделение вируса с установлением его этиологической роли было осуществлено Э.И. Элизбарашвили и соавт. (1995), затем в Сибири во время вспышки заболевания в питомнике домашних кошек (Т.И. Глотова, 2000).

В последние годы возрос интерес к разведению высокопородных, племенных животных, сопровождающийся их постоянным экспортом и импортом, что значительно усугубляет эпизоотическую ситуацию по инфекционным болезням.

Распространению возбудителя инфекции среди популяции домашних кошек способствуют концентрация животных в питомниках по их разведению, перегруппировки, выставки, вязки и другие мероприятия, сопровождающиеся стрессами, при которых происходит реактивация вируса из латентного состояния, сопровождающаяся его репликацией и экскрецией во внешнюю среду с носовыми, глазными и вагинальными выделениями, а также слюной животных.

При данной патологии большую роль играет специфическая профилактика, поскольку иммунизированные животные легче переносят инфекцию, однако она не предотвращает латентного состояния вируса.

Количество экспериментальных работ, посвященных изучению кли-нико-эпизоотологических аспектов ринотрахеита кошек в различных кли-матогеографических регионах России, ограничено. Недостаточное внимание уделяется изучению роли вируса в* патологии органов воспроизводства, а также – противовирусной активности различных препаратов.

Цель и задачи исследования. Целью работы являлось изучение кли-нико-эпизоотологических аспектов ринотрахеита кошек в зависимости от способа содержания животных, определение роли возбудителя в патологии органов воспроизводства, а также изучение противовирусной активности различных препаратов.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить особенности эпизоотической ситуации и клинического проявления ринотрахеита кошек при групповом и индивидуальном содержании, а также - при острой и латентной (рецидивирующей) формах проявления инфекции.
2. Определить роль вируса в патологии органов воспроизводства кошек.
3. Изучить противовирусную активность препаратов ридостин, гама-прен, ацикловир и йодантипирин в отношении вируса ринотрахеита кошек *in vitro* и *in vivo*.

Научная новизна работы.

1. Доказано широкое распространение ринотрахеита среди популяции кошек г. Новосибирска при индивидуальном и групповом содержании. Подтверждено наличие как острой, так и латентной формы инфекции. Частота возникновения и тяжесть клинического проявления болезни коррелируют с концентрацией животных, а также с наличием сопутствующих инфекций (калицивироз, хламидиоз). Болезнь протекает чаще с поражением глаз и респираторных органов.
2. Выделение изолята «Сима» из содержимого матки кошки с преждевременными родами, подтвержденное высоким уровнем сероконверсии к нему, предполагает участие вируса в этиологии патологии воспроизводительной функции данного вида животных.
3. Показана противовирусная активность препаратов ридостин, гама-прен, ацикловир и йодантипирин в отношении вируса ринотрахеита кошек *in vitro* и *in vivo*.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты исследований представляют теоретическую и практическую ценность, так как дают возможность расширить научные знания относительно роли вируса ринотрахеита кошек в возникновении массовых заболеваний у кошек, сопровождающихся поражениями органов респираторного тракта, глаз и органов воспроизводства. Они могут быть использованы при дальнейшем изучении эпизоотологии вирусных инфекций у кошек с целью совершенствования лечебно-профилактических мероприятий.

Результаты исследований открывают возможность повышения уровня эффективности лечебно-профилактических мероприятий при ринотрахеите кошек за счет использования препаратов, обладающих противовирусной активностью в отношении FeHV-1.

Разработаны рекомендации «Стратегия и принципы применения противовирусных препаратов при вирусных болезнях продуктивных и мелких домашних животных», рассмотренных и утвержденных подсекцией секции инфекционной патологии отделения ветеринарной медицины Россельхозакадемии «Проблемы инфекционной патологии животных в регионе Сибири и Дальнего Востока» (протокол № 3 от 30.10.07).

Апробация полученных результатов. Материалы исследований доложены на первом съезде ветеринарных фармакологов России (Воронеж, 2007), на ПГ Международной научно-практической конференции (Павлодар,

2007), на III конференции молодых ученых СО РАСХН (Краснообск,

2008), на Международной конференции (Астана, 2008).

Публикация результатов исследований. По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ в сборниках научных трудов, журнале «Сибирский вестник сельскохозяйственной науки» и*других изданиях.

Внедрение результатов исследования. Результаты научных исследований использованы при составлении рекомендаций «Стратегия и принципы применения противовирусных препаратов при вирусных болезнях продуктивных и мелких домашних животных», рассмотренных и утвержденных Ученым советом ГНУ ИЭВСиДВ СО Россельхозакадемии (протокол № 3 от 30.10.07) и подсекцией секции инфекционной патологии отделения ветеринарной медицины Россельхозакадемии «Проблемы инфекционной патологии животных в регионе Сибири и Дальнего Востока» (протокол № 3 от 30.10.07).

Материалы по изучению противовирусной активности препаратов в отношении FeHV-1 применяются специалистами ветеринарных клиник г. Новосибирска и г. Омска при лечении различных клинических форм ринотрахеита кошек, а также в учебном процессе в ФГОУ ВПО «Новосибирский Государственный аграрный университет» и ФГОУ ВПО «Уральская государственная академия ветеринарной медицины».

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 131 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических предложений, списка литературы, приложений, иллюстрирована 13 рисунками и 20 таблицами. Список литературы представлен 215 источниками, в том числе 161 зарубежным.

Заключение диссертационного исследования на тему "Ринотрахеит кошек"

Выводы

1. Ринотрахеит кошек широко распространен среди животных питомников и частных владельцев г. Новосибирска. Заболевание регистрировали у животных различных пород в

возрасте от 1-3 мес. до 5 лет и старше, особенностей сезонного проявления инфекции не установили. Инфицированность животных выше при групповом содержании и в среднем составляла по результатам выделения вируса в культуре клеток – 55,73%, а по результатам полимеразной цепной реакции – 62,3%.

21 Количество инфицированных животных в питомниках зависело от наличия профилактической вакцинации. Инфицированность животных в питомнике, где проводилась плановая иммунизация составила 25%, в питомниках с неполным охватом вакцинации - 44,4%, а в питомниках, где она не проводилась вообще – 80%.

3. Частота выявления вируса от клинически больных животных, поступивших в ветеринарные учреждения в 2005 – 2008 гг., при помощи ПЦР составила 38,4%. Вирус выявляли в 23,8% случаев в моноварианте, в 7,4 - в ассоциации с вирусом калицивируса и хламидиями, в 4,4 - с вирусом калицивируса, а в 2,8% случаев – с хламидиями. У 48,6% животных регистрировали респираторную, у 42,2 - конъюнктивальную, у 6,4 - генитальную формы инфекции, у 2,8% - поражения слизистой ротовой полости и языка.

4. В период острой вспышки болезни в питомниках по разведению кошек инфицировались все животные. Возрастная группа животных до 6-месячного возраста являлась наиболее восприимчивой к заболеванию (выделение вируса в 100% случаев заболевания), инфицированность животных в возрасте от 6 до 12-месяцев составляла 60%, от одного до пяти лет - 20%.

5. Выявление вируса ринотрахеита кошек методом ПЦР в пробах биоматериала от животных с поражениями органов воспроизводства, подтвержденное выделением вируса в культуре клеток и высоким уровнем конверсии к нему у переболевших животных, предполагает этиологическую роль вируса в данной патологии.

6. Подтверждена высокая противовирусная активность ацикловира в отношении вируса ринотрахеита кошек, достоверно снижающего его концентрации по сравнению с контролем более чем на 4×10^5 /мл установлена выраженная противовирусная активность у гамапрена и йодантипирина, снижающих инфекционную активность вируса более чем на 2×10^5 /мл. Наименьшее противовирусное действие в опытах *in vitro* проявил ридостин.

7. Установлена положительная корреляция противовирусной активности ацикловира и йодантипирина в опытах *in vitro* и *in vivo* в отношении вируса ринотрахеита кошек, применение ридостина приводило к сокращению сроков проявления клинических признаков болезни у животных до 45 суток, выделения вируса – до 7-9 суток, менее выраженную активность в отношении вируса в опытах *in vivo* проявил препарат гамапрен.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

С целью повышения эффективности противоэпизоотических мероприятий при ринотрахеите кошек наряду с клиническим обследованием необходимо проводить лабораторные диагностические исследования био материала от животных с признаками респираторных и гинекологических болезней. Для первичного диагноза на ринотрахеит кошек эффективно использовать метод ПЦР, а для окончательного - вирусологические и серологические исследования.

Результаты исследований, отраженные в рекомендациях «Стратегия и принципы применения противовирусных препаратов при вирусных болезнях продуктивных и мелких домашних животных», рассмотренных и ут

верженных Ученым советом ГНУ ИЭВСиДВ СО РАСХН (протокол № 3 от 30.10.07) и подсекцией секции инфекционной патологии отделения ветеринарной медицины Россельхозакадемии «Проблемы инфекционной патологии животных в регионе Сибири и Дальнего Востока» (протокол № 3 от 30.10.07), целесообразно внедрить в ветеринарную практику и использовать в высших учебных заведениях.

Материалы по изучению особенностей распространения и проявления ринотрахеита кошек используются в учебном процессе в программе подготовки студентов по курсам «Вирусология», «Эпизоотология» по специальности «Ветеринария» в ФГОУ ВПО «Новосибирский Государственный аграрный университет» и ФГОУ ВПО «Уральская государственная академия ветеринарной медицины».

Материалы по изучению противовирусной активности препаратов *in vivo* в настоящее время используются в ветеринарных клиниках, входящих в состав Омской и Новосибирской областных общественных организаций «Ассоциация практикующих ветеринарных врачей», при лечении животных.

Список использованной литературы по ветеринарии, диссертация 2009 года, Русских, Вера Валерьевна

1. Андреев, Ю. С. Эпизоотическая ситуация в Санкт-Петербурге / Ю. С. Андреев // Российский ветеринарный журнал.- 2008.- № 3.-С. 16-18.
2. Березина, Л. К. Новый подход к терапии герпесвирусных инфекций / Л. К. Березина, Н. П. Косякова, Л. Г. Веткова и др. // Материалы 13-го Московского Всероссийского ветеринарного конгресса.-2006.- С. 3-4.
3. Воробьев, А. А. Принципы классификации и стратегия применения иммуномодуляторов в медицине / А. А. Воробьева // ЖМЭИ,-2002.- №4.- С. 93-98.
4. Глотова, Т. И. Инфекционный ринотрахеит кошек в условиях частного питомника / Т. И. Глотова, А. Г. Глотов // М-лы научно-практ. межд. конф. «Актуальные проблемы биологии и ветеринарной медицины мелких домашних животных», Троицк .- 2000.
5. Деева, А. В. Фоспренил противовирусный препарат широкого спектра действия / Деева А. В., Ожерелков С. В. и др. // Ветеринар.- 1998.-№3.- С. 15-21.
6. Деева, А. В. Фоспренил противовирусный препарат широкого спектра действия / А. В. Деева, С. В. Ожерелков и др. // Ветеринарная практика.- 1998.- №1(4).- С. 12-22.
7. Деева, А. В. Фоспренил новый противовирусный препарат / А. В. Деева, С. В. Ожерелков и др. // Матер. 1-й региональной конф. «Актуальные пробл.вет.мед мелких дом. животных на Сев. Кавказе» 1998. - С. 26-27.
8. Деева, А. В. Применение фоспренила. Структура, биологические свойства, доклинические испытания / А. В. Деева, Р. В. Белоусова и др. // Ветеринария. 2004. - №10.- С. 12-13.
9. Заводских, А. В. Эпизоотическая ситуация по заразным болезням собак и кошек в московской области / А. В. Заводских, А. С. Шаповалов // Российский ветеринарный журнал.- 2008.- № 3,-С.14-15.
10. Иванова, М. А. Клиническая эффективность препарата Гамапрен при различных патологиях у кошек / М. А. Иванова, А. В. Юрченко //Ветеринарный доктор 2007.- №3.- С. 16-17.
11. Ильченко, Е. Д. Диагностика вирусных заболеваний кошек и новый подход к их лечению с применением максидина и циклоферона // Материалы научно-практической конференции. «Ветеринария. Современные аспекты и перспективы» Орел, 2002.- С. 12-14.
12. Кожевникова, Т. И. Использование Фоспренила при изготовлении гипериммунных сывороток / Т. И. Кожевникова, М. Ф. Ворович и др. // Российский ветеринарный журнал.- 2006.-№ 2.- С.8-10.
13. Макеева, М. В: Схема лечения мелких домашних животных при подтвержденном диагнозе хламидиоз / Макеева М. В. // Зооиндустрия. -2001.-№ 10.- С. 34-35.
14. Наровлянский, А. Н. Лечение герпесвирусных инфекций с помощью препаратов полипренолов /А. Н. Наровлянский, Л., К. Березина, Л. Г. Верткова и др. // Ветеринарная клиника.- 2005.- №2.- С. 21-25.
15. Новохатский, А. С. Определение биосинтетического химиотерапевтического индекса противовирусных препаратов в культуре клеток /А. С. Новохатский, Ф. И. Ершов // Вопросы вирусологии, 1976, №4.- С. 17-24.
16. Ожерелков, С. В. Препарат фоспренил подавляет размножение вирусов диареи и инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота в чувствительных культурах клеток / С. В. Ожерелков, Р. В. Белоусова и др. // Вопросы вирусологии. -2001. -Т. 5.- С. 45-47.

17. Ожерелков, С. В. Возможные механизмы противовирусного действия фоспренила / С. В. Ожерелков, О. Ю. Сосновская и др. // Тез. докл: вет. конф.- Екатеринбург.- 2003.- С. 84-87.
18. Перепечаев, К. А. Разработка тест-систем для диагностики герпесвирусной инфекции кошек на основе иммунологических методов / К. А. Перепечаев // Автореферат диссертации на соискание уч. степени канд. биол. наук – 2007.- с. 24.
19. Перепечаев, К. А. Глазные поражения при остром течении герпес-вирусной инфекции кошек / К. А. Перепечаев, В. И. Уласов, Э. И. Элизбарашвили // Там же С. 8-12.
20. Перепечаев, К. А. Значение герпесвируса кошек (FHV-1) в формировании корнеального секвестра / К. А. Перепечаев, В. И. Уласов // Материалы 13-го Московского Всероссийского ветеринарного конгресса,.-2005.- С. 124-125.
21. Перепечаев, К. А. Герпесвирусная инфекция кошек: клинические формы и патогенез заболевания, пути передачи инфекции, лабораторная диагностика / К. А. Перепечаев, Д. П. Кузнецов, В. И. Ула-сов // Журнал «Био – ветеринарная клиника».- 2005.- №7.-С. 15-18.
22. Перепечаев, К. А. Герпесвирусная инфекция кошек: клинические формы и патогенез заболевания, пути передачи инфекции, лабораторная диагностика / К." А. Перепечаев, Д. П. Кузнецов, В. И. Ула-сов // Био – ветеринарная клиника.- 2005.-№8.- С. 6-10.
23. Перепечаев, К. А. Концентрирование и очистка вируса инфекционного ринотрахеита кошек, штамм «Гранд», различными методами / К. А. Перепечаев, Д. П. Кузнецов, В. И. Уласов // Там же.- С. 117-123.
24. Перепечаев, К. А. Выделение антител к вирусу инфекционного ринотрахеита кошек из сыворотки естественно переболевших животных методом аффинной хроматографии / К. А. Перепечаев, Д. П. Кузнецов, В. И. Уласов // Там же.- С. 123-127.
25. Перепечаев, К. А. Получение конъюгата анти-IgG кошки-ФИТЦ / К. А. Перепечаев, Д. П.Кузнецов, В. И. Уласов // Там же .С. 127-132.
26. Перепечаев, К. А. Разработка тест-системы для определения уровня антител к вирусу инфекционного ринотрахеита кошек в имму-ноферментном анализе / К. А. Перепечаев, Д. П. Кузнецов, В. И. Уласов // Там же,- С. 133-140.
27. Пронин, А. В. Роль цитокинов в иммуномодулирующих эффектах фосфатов полипренолов – противовирусных препаратов нового поколения/ А. В. Пронин, С. В. Ожерелков и др. // Иммунология. – 2000.- №5.-С. 155-164.
28. Рахманина, М. М* Особенности клинических проявлений калици-вирусной инфекции кошек, вызванной разными штаммами вируса/ М. М. Рахманина, В. И. Уласов // Ветеринарная патология.- 2006.-№3.- С. 22-26.
29. Санин, А. В. Иммуномодуляторы на основе долихола / А. В. Санин, Л. Л. Данилов и др. // Современные аспекты применения ин-терферонов и других иммуномодуляторов. Москва. - 1990. -С. 104.
30. Санин, А. В. Сочетанное применение препаратов фоспренил и максидин для терапии вирусных инфекций мелких домашних животных/ А. В. Санин, И. К. Васильев и др. // Ветеринарная клиника. -2004. -№3. С. 23-25.
31. Санин, А. В. Вторичные инфекции: можно ли их избежать? / А. В. Санин, И. К. Васильев // Ветеринарная клиника.- 2006.- №11.
32. Санин; А. В. Иммуномодуляторы в ветеринарной практике: применение и противоречие / А. В. Санин, А. Н. Наровлянский, С. В. Ожерелков и др. // Журнал «Био – ветеринарная клиника».- 2008.-№10,- С. 28-31.
33. Савойская, С. Л. Распространенность различных патогенов среди животных-компаньонов в Москве и Московской области / С. Л. Савойская, Н. В. Клицунова, В. В. Гостева и др. // Ветеринарная патология." №3 .- 2006.- С. 5 -11.
34. Филатов, С. В. Эпизоотическая ситуация по заразным болезням собак и кошек в г. Москве / С. В.Филатов, С. Г. Никитина // Российский ветеринарный журнал.- 2008.- № 3.- С. 15.
35. Черкай, З. Н. Эффективность капель «Анандин» при вирусных болезнях кошек / З. Н. Черкай // Ветеринария.- №7.- 2006.- С. 58-60.
36. Элизбарашвили, Э. И. Ринотрахеит кошек / Э. И. Элизбарашвили, М. М. Рахманина, В. И. Уласов и др. // Ветеринария.- 1995.-С. 50-52.
37. Элизбарашвили, Э. И. Вирусный ринотрахеит кошек / Э. И. Элизбарашвили//Ветеринарная патология.- №4,- 2001.- С. 13-17.
38. Элизбарашвили, Э. И. Эпизоотологические аспекты инфекционного ринотрахеита кошек / Э. И. Элизбарашвили, В. И. Уласов // Ветеринарная патология.- 2006.- №3.- С. 18-22.
39. Bannasch, M. J. Epidemiologic evaluation of multiple respiratory pathogens in cats in animal shelters / M. J. Bannasch, J. E. Foley // J. Feline Med. Surg.-2005. Vol. 7.- P. 109-119.

40. Beaumont, S. L. Effects of bovine lactoferrin on in vitro replication of feline herpesvirus / S. L. Beaumont, D. J. Maggs, H. E. Clarke // *Vet. Ophthalmol.*- 2003.-Vol. 6.- P. 245-250.
41. Binns, S. H. A study of feline upper respiratory tract disease with reference to prevalence and risk factors for infection with feline calicivirus and feline herpesvirus / S. H. Binns, S. Dawson et al. // *J. Feline Med. Surg.*-2000.-Vol. 2.-P. 123-133.
42. Bistner, S. I. Ocular manifestations of feline herpesvirus infection / S.I. Bistner, J.H. Carlson et al. // *J. Am. Vet. Med. Assoc.*- 1971.- Vol. 159.-P.1223-1237.
43. Bittle, J. L. Genital infection induced by feline rhinotracheitis virus and effects on newborn kittens / J.L. Bittle, J.C. Peckham // *J. Am. Vet. Med. Assoc.*-1971.- Vol.158.- P.927-928.
44. Bittle, J. L. Studies of feline viral rhinotracheitis vaccine / J.L. Bittle, W.J. Rubic // *Vet. Med. Small Anim. Clin.*- 1974.- Vol. 69. -P: 1503-1505.
45. Bosch, J. C. Inactivated bovine herpesvirus 1 marker vaccines are more efficacious in reducing virus excretion after reactivation than a live marker vaccine / J. C. Bosch, M. J. Kaashoek., J. T. van Oirschot // *Vaccine.*- 1997.-Vol. 15.-P. 1512-1517.
46. Carlson, J. H. An immunofluorescence diagnostic test for feline viral rhinotracheitis / J. H. Carlson, F. W. Scott // *Am. J. Vet. Res.*-1978.-Vol. 39.- P. 465-467.
47. Cocker, F. M. Efficacy of early (48 and 96 h) protection against feline viral rhinotracheitis following intranasal vaccination with a live temperature sensitive mutant / F. M. Cocker., R. M. Gaskell et al. // *Vet. Rec.*-1984.-Vol. 114. P. 353-354.
48. Cocker, F. M. Responses of cats to nasal vaccination with a live, modified feline herpesvirus type 1 / F. M. Cocker, T. J. Newby et al. // *Res. Vet. Sci.*-1986.- Vol. 41.- P. 323-330.
49. Cole, G. E. Recombinant feline herpesviruses expressing feline leukemia virus envelope and gag proteins / G.E. Cole, S. Stacy-Phipps, J.H. Nunberg // *J. Virol.*-1990.-Vol. 64.-P. 4930-4938.
50. Collins, B. K. Treatment of feline ocular herpesvirus infections: a review / B. K. Collins // *Adv. Small Anim. Med. Surg.*-2002.- Vol.15.-P.1-3.
51. Crandell, R. A. Experimental feline viral rhinotracheitis / R. A. Crandell; J. A. Rehkemper et al. // *J. Am. Vet. Med. Assoc.*- 1961. Vol. 138. - P. 191-196.
52. Crandell, R. A. Feline viral rhinotracheitis (FVR) / R. A. Crandell // *Adv. Vet. Sci. Соп. Med.*- 1973.- Vol. 17.- P. 201-224.
53. Daniels, M. J. Feline viruses in wildcats from Scotland / M. J. Daniels, M. C. Golder et al. // *J. Wildl. Dis.*-1999.- Vol. 35.- P. 121-124.
54. Dawson, S. A field trial to assess the effect of vaccination against feline herpesvirus, feline calicivirus and feline panleucopenia virus in 6-week-old kittens / S. Dawson, K. Willoughby et al. // *J. Feline Med. Surg.*-2001.-Vol. 3.-P. 17-22.
55. Donaldson, A. I. The survival of some air-borne animal viruses in relation to relative humidity / A. I. Donaldson, N. P. Ferris // *Vet. Microbiol.*- 1976.-Vol. 1.- P. 413-420.
56. Edinboro, C. H. A clinical trial of intranasal and subcutaneous vaccines to prevent upper respiratory infection in cats at animal shelter / C. H. Edinboro, L. K. Janowitz, L. Guptill-Yoran // *Feline Pract.*-1999.-Vol. 27.-P. 7-13.
57. Eleraky, N. Z. Virucidal efficacy of four new disinfectants / N. Z. El-eraky, L. N. Potgieter, M. A. Kennedy // *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*-2002.-Vol. 38. P. 231-234.
58. Ellis T. M. Feline respiratory virus carriers in clinically healthy cats / T.M. Ellis // *Aust. Vet. J.*-1981.-Vol. 57.- P. 115-118.
59. Evermann, J. F. Diarrheal condition in dogs associated with viruses antigenically related to feline herpesvirus / J. F. Evermann, A. J. McKeirnan et al. // *Cornell Vet.*-1982.-Vol. 72.- P. 285-291.
60. Evermann, J. F. Infectious disease surveillance in captive and free-living cheetahs – an integral part of the species survival plan / J. F. Evermann, M. Laurenson et al. // *Zoo Biol.*-1993.- Vol. 12,- P. 125-133.
61. Flecknell, P. A. Skin ulceration associated with herpesvirus infection in cats / P. A. Flecknell, C. M. Orr et al. // *Vet. Rec.*-1979.- Vol. 104.- P. 313-315.
62. Fulton, R. W. Susceptibility of feline herpesvirus 1 and a feline calicivirus to feline interferon and recombinant human leukocyte interferons / R. W. Fulton, L. J. Burge // *Antimicrob. Agents Chemother.*-1985.-Vol. 28.-P. 698-699.
63. Gaskell, R. M. Herpesviruses of carnivores / R. Gaskell, K. Willoughby // *Vet. Microbiol.* 1999. - Vol. 69. - P. 73-88.
64. Gaskell, R. M. Re-excretion of feline viral rhinotracheitis virus following corticosteroid treatment / R. M. Gaskell, R. C. Povey // *Vet. Rec.*-1973. Vol. 93. - P. 204-205.

65. Gaskell, R. M. Experimental induction* of feline viral rhinotracheitis (FVR) virus re-excretion in FVR-recovered cats / R.M. Gaskell, R.C. Povey // *Vet. Rec.* - 1977. - Vol. 100. - P. 128-133.
66. Gaskell, R. M. Feline viral respiratory disease: a review with particular reference to its epizootiology and control / R. M. Gaskell, R. C. Wardley // *J. Small Anim. Pract.* 1978. - Vol. 19. - P. 1-16.
67. Gaskell, R. M. Feline viral rhinotracheitis: sites of virus replication and persistence in acutely and persistently infected cats / R. M. Gaskell, R. C. Povey // *Res. Vet. Sci.* - 1979. - Vol. 27. - P. 167-174.
68. Gaskell, R. M. The dose response of cats to experimental infection with feline viral rhinotracheitis virus / R. M. Gaskell; R. C. Povey // *J. Comp. Pathol.* - 1979. - Vol. 89. P. 179-191.
69. Gaskell, R. M. Transmission of feline viral rhinotracheitis / R. M. Gaskell, R.C. Povey // *Vet. Rec.* - 1982. - Vol. 111. P. 359-362.
70. Gaskell, R. M. Isolation of felid herpesvirus 1 from the trigeminal ganglia of latently infected cells / R. M. Gaskell, R. E. Dennis et al. // *J. Gen. Virol.* - 1985. - Vol. 66. P. 391-394.
71. Gaskell, R. M. Viral-induced upper respiratory tract disease / R.M. Gaskell, S.' Dawson // *Feline Medicine and Therapeutics.* - 1994. - P. 453-472.
72. Gaskell, R. M., Gettinby G. et al. Veterinary Products Committee (VPC) working group report on feline and canine vaccination, Final report to the VPC, Departmental for Environmental, Food and Rural Affairs, London, 2002.
73. Gaskell, R. M. Veterinary Products Committee working group report on feline and canine vaccination / R. M. Gaskell, G. Gettinby et al. // *Vet. Rec.* 2002. - Vol. 150. - P. 126-134.
74. Gaskell, R. M. Feline infectious respiratory disease / R. M. Gaskell, A. D. Radford, S. Dawson // *Feline medicine and therapeutics.* - 2004. - P. 577-595.
75. Goddard L. E. Immunological studies during acute and latent felid herpesvirus 1 infection / L. E. Goddard // *Ph.D. thesis, University of Bristol.* 1984.
76. Crandell, R. A. Isolation of feline virus associated with intranuclear inclusion bodies / R. A. Crandell, F. D. Maurer // *Proc. Soc. Exp. Biol, and Med.* - 1958. Vol. 97. - P. 487- 490.
77. Crandell, R. A. Feline Viral Rhinotracheitis (FVR) / R. A. Crandell // *Advances in veterinary science and comparative medicine* Vol. 17. - 1973. - P. 201-221.
78. Grail, A. Restriction endonuclease analysis of DNA from isolates of feline herpesvirus type 1 / A. Grail, D. A. Harbour // *Jpn. J. Vet. Sci.* - 1990. Vol. 52. - P. 1007-1013.
79. Hamano, M. Experimental infection of recent field isolates of feline herpesvirus type 1 / M. Hamano, K. Maeda et al. // *J. Vet. Med. Sci.* 2003. - Vol. 65. - P. 939-943.
80. Hamano, M. Genetic rearrangements in the gC gene of the feline herpesvirus type 1 / M. Hamano, K. Maeda et al. // *Virus Genes.* 2004. - Vol. 28. P. 55- 60.
81. Hamano, M. A novel genetic marker to differentiate feline herpesvirus type 1 field isolates / M. Hamano, K. Maeda et al. // *Vet. Microbiol.* 2005. - Vol. 106. - P. 195-200.
82. Hara, M. Detection of feline herpesvirus 1 DNA by the nested polymerase chain reaction / M. Hara, M. Fukuyama et al. // *Vet. Micro-biol.* - 1996. - Vol. 48. - P. 345-352.
83. Harder, T. C. Characterization of phocid herpesvirus-1 and -2 as putative alpha- and gamma herpesviruses of North American and European pinnipeds / T.C. Harder, M. Harder et al. // *J. Gen. Virol.* - 1996. - Vol. 77. - P. 27-35.
84. Harder, T. C. Major immunogenic proteins of phocid herpesviruses and their relationships to proteins of canine and feline herpes viruses / T.C. Harder, M. Harder et al. // *Vet. Q.* 1997. - Vol. 20. - P. 50-55.
85. Harder, T. C. Molecular characterization and baculovirus expression of the glycoprotein B of a seal herpesvirus (phocid herpesvirus-1) / T. C. Harder, A. D. Osterhaus // *Virology.* 1997. - Vol. 227. - P. 343-352.
86. Hargis, A. M. Feline herpesvirus 1-associated facial and nasal dermatitis and stomatitis in domestic cats / A. M. Hargis, P.E. Ginn // *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 1999. - Vol. 29. - P. 1281-1290.
87. Hargis, A. M. Ulcerative facial and nasal dermatitis and stomatitis in cats associated with feline herpesvirus 1 / A. M. Hargis, R. E. Ginn et al. // *Vet. Dermatol.* - 1999. Vol. 10. - P. 267-274.
88. Holland, J. L. Detection of feline herpesvirus 1 DNA in skin biopsy specimens from cats with or without dermatitis / J. L. Holland, C. A. Outerbridge et al. // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2006. - Vol. 229. - P. 1442-1446.
89. Hoover, E. A. Experimental feline viral rhinotracheitis in the germfree cat / E. A. Hoover, M. W. Rohovsky, R. A. Griesemer // *Am. J. Pathol.* - 1970. - Vol. 58. - P. 269-282.

90. Hoover, E. A. Bone lesions produced by feline herpesvirus / E. A. Hoover, R. A. Griesemer // *Lab. Invest.* 1971.- Vol. 25.- P. 457- 464.
91. Hoover, E. A. Experimental feline herpesvirus infection in the pregnant cat / E. A. Hoover, R. A. Griesemer // *Am. J. Pathol.*-1971.-Vol.65.-P. 173-188.
92. Horimoto, T. Heterogeneity of feline herpesvirus type 1 strains / T. Horimoto, J. A. Limcumpao et al. // *Arch. Virol.*-1992.-Vol. 126.-P. 283-292.
93. Iglauer, E. Maternal protection against feline respiratory disease by means of booster vaccinations during pregnancy – a retrospective clinical study / E. Iglauer, K. Gartner, R. Morstedt // *Kleintierpraxis.*-1989.-Vol. 34.- P. 235.
94. Johnson, L. R. Assessment of infectious organisms associated with chronic rhinosinusitis in cats / L. R. Johnson, J. E. Foley et al. // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2005. - Vol. 227. - P. 579-585.
95. Johnson, L. R. Feline herpesvirus type-1 transcription is associated with increased nasal cytokine gene transcription in cats / L.R. Johnson, D.J. Maggs // *Vet. Microbiol.*- 2005.- Vol. 108.- P. 225-233.
96. Johnson, R. P. The isolation of herpesviruses from skin ulcers in domestic cats / R.P. Johnson, M. Sabine // *Vet. Rec.*-1971. Vol. 89.-P. 360-362.
97. Johnson, R. P. Vaccination against feline viral rhinotracheitis in kittens with maternally derived feline viral rhinotracheitis antibodies/ R. P. Johnson, R. C. Povey // *J. Am. Vet. Med. Assoc.*- 1985.- Vol. 186.-P. 149-152.
98. Junge, R. E. Persistent cutaneous ulcers associated with feline herpesvirus type 1 infection in a cheetah / R. E. Junge, R. E. Miller et al. // *J. Am. Vet. Med. Assoc.*-1991.- Vol. 198.- P. 1057-1058.
99. Knowles, J. O. Prevalence of feline calicivirus, feline leukaemia virus and antibodies to FIV in cats with chronic stomatitis / J.O. Knowles, R.M. Gaskell et al. // *Vet. Rec.*-1989. Vol. 124.- P. 336-338.
100. Kramer, J. W. Experimental infection of two dogs with a canine isolates of feline herpesvirus type 1 / J. W. Kramer, J. F. Evermann et al. // *Vet. Pathol.* 1991. - Vol. 28.-P. 338-340.
101. Kruger, J. M. Glycoproteins gI and gE of feline herpesvirus-1 are virulence genes: safety and efficacy of a gI-gE deletion mutant in the natural host / J. M. Kruger, M. D. Sussman, R. K. Maes // *Virology*-1996. Vol. 220. - P. 299-308.
102. Lappin, M. R. Use of serologic tests to predict resistance to feline herpesvirus 1, feline calicivirus, and feline parvo virus infection in cats /
103. M. R. Lappin, J. Andrews et al. // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2002. -Vol. 220.-P. 38-42.
104. Lebach, M. Comparative immunological characterization of type-specific and conserved B-cell epitopes of pinniped, felid and canid herpesviruses / M. Lebach, T. C. Harder et al. // *Arch. Virol.*-1994.- Vol. 136.- P. 335-347.
105. Levy, J. K. The effect of anesthesia and surgery on serological responses to vaccination in kittens / J. K. Levy, M. J. Reese et al. // *J. Vet. Intern. Med.*-2006. Vol. 20. - P. 759.
106. Lommer, M. J. Concurrent oral shedding of feline calicivirus and feline herpesvirus 1 in cats with chronic gingivostomatitis / M. J. Lommer, F. J. Verstraete // *Oral Microbiol. Immunol.*-2003.- Vol. 18.-P. 131-134.
107. Love, D. N. Feline herpesvirus associated with interstitial pneumonia in a kitten / D. N. Love // *Vet. Rec.*-1971.- Vol. 89.-P. 178-181.
108. Macy, D. W. Current understanding of vaccination site-associated sarcomas in the cat / D. W. Macy // *J. Feline Med. Surg.*-1999. Vol. 1.-P. 15-21.
109. Maeda, K. Restriction endonuclease analysis of field isolates of feline herpesvirus type 1 and identification of heterogeneous regions / K. Maeda, Y. Kawaguchi et al. // *J. Clin. Microbiol.*-1995.- Vol. 33.-P. 217-221.
110. Maeda, K. Expression and properties of feline herpesvirus type 1 gD (hemagglutinin) by a recombinant baculovirus / K. Maeda, M. Ono et al. // *Virus Res.*-1996. Vol: 46. - P. 75-80.
111. Maggs, D. J. Detection of feline herpesvirus-specific antibodies and DNA in aqueous humor from cats with or without uveitis / D. J. Maggs, M. R. Lappin, M. P. Nasisse // *Am. J. Vet. Res.*-1999.-Vol. 60. -P. 932-936.
112. Maggs, D. J. Effects of L-lysine and L-arginine on in vitro replication of feline herpesvirus type-1 / D. J. Maggs, B. K. Collins et al: // *Am. J. Vet. Res.*-2000. Vol. 61. - P. 1474-1478.
113. Maggs, D. J. Efficacy of oral supplementation with L-lysine in cats latently infected with feline herpesvirus / D. J. Maggs, M. P. Nasisse, P. H. Kass // *Am. J. Vet. Res.*-2003. Vol. 64. - P. 37-42.

114. Maggs, D. J. In vitro efficacy of ganciclovir, cidofovir, penciclovir, fos-carnet, idoxuridine, and acyclovir against feline herpesvirus type-1 / D. J. Maggs, H. E. Clarke // *Am. J. Vet. Res.*-2004. Vol. 65.-P. 399-403.
115. Maggs, D. J. Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of feline herpesvirus type 1 / D. J. Maggs // *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*-2005. Vol. 20. -P. 94-101.
116. Maggs, D. J. Relative sensitivity of polymerase chain reaction assays used for detection of feline herpesvirus type 1 DNA in clinical samples and commercial vaccines / D. J. Maggs, H. E. Clarke // *Am. J. Vet. Res.* 2005. - Vol. 66. - P. 1550-1555.
117. Maggs, D. J. Effects of dietary lysine supplementation in cats with enzootic upper respiratory disease / D. J. Maggs, J. E. Sykes et al. // *J. Feline Med. Surg.* 2006.
118. Martina, B. E. A candidate phocid herpesvirus vaccine that provides protection against feline herpesvirus infection / B. E. Martina, M. I. Airikkala et al. // *Vaccine.* 2001. - Vol: 20. - P. 943-948.
119. Martina, B. E. Immunogenicity and efficacy of recombinant sub-unit vaccines against phocid herpesvirus type 1 / B. E. Martina, M. W. van de Bildt et al. // *Vaccine.* 2003. - Vol. 21. - P. 2433-2440.
120. Mishima, M. Construction of recombinant feline herpesvirus-type 1 expressing-Toxoplasma gondii surface antigen 1 / M. Mishima, X. Xuan et al: // *Mol: Biochem. Parasitol.*-2001. Vol. 117. - P. 103-106.
121. Mishima, M. Recombinant feline herpesvirus type 1 expressing Toxoplasma gondi ROP2 antigen inducible protective immunity in cats / M. Mishima, X. Xuan et al. // *Parasitol. Res.*-2002.- Vol. 88.-P. 144-149.
122. Mochizuki, M. Sero-diagnostic aspects of feline herpesvirus infection /M. Mochizuki, S. Konishi // *Jpn Vet Sci.* 1977. - Vol. 39. -P. 191-194.
123. Munson L. Chronic eosinophilic dermatitis associated with persistent feline herpes virus infection in cheetahs (*Acinonyx jubatus*)/ L. Munson, R. Wack et al. // *Vet. Pathol.*-2004. Vol. 41. - P. 170-176.
124. Nasisse, M. P. In vitro susceptibility of feline herpesvirus-1 to vi-darabine, idoxuridine, trifluridine, acyclovir, or bromovinyldeoxyuridine
125. M. P. Nasisse, J. S. Guy et al. // *Am. J. Vet. Res.*-1989. Vol. 50.-P. 158-160.
126. Nasisse, M. P. Isolation of feline herpesvirus 1 from the trigeminal ganglia of acutely and chronically infected cats / M. P. Nasisse, B. J. Davis et al. // *J. Vet. Intern. Med.*-1992. Vol. 6.-P. 102-103.
127. Nasisse, M. P. Immunologic, histologic, and virologic features of herpesvirus-induced stromal keratitis in cats / M. P. Nasisse, R. V. English et al. // *Am. J. Vet. Res.*-1995. Vol. 56. - P. 51 - 55.
128. Nasisse, M. P. Effects of valacyclovir in cats infected with feline herpesvirus 1 / M. P. Nasisse, D. C. Dorman et al. // *Am. J. Vet. Res.*-1997.-Vol. 58.-P. 1141-1144. I
129. Nasisse, M. P. Detection of feline herpesvirus 1 DNA in corneas of cats with eosinophilic keratitis or corneal sequestration / M. P. Nasisse, X. L. Glover et al. // *Am. J. Vet. Res.*-1998.-Vol. 59.-P. 856-858.
130. Ohmura, Y. Detection of feline herpesvirus 1 transcripts in trigeminal ganglia of latently infected cats / Y. Ohmura, E. Ono et al. // *Arch. Virol.*-1993. Vol. 129.-P. 341-347.
131. Orr, C. M. Interaction of a combined feline viral rhinotracheitis-feline calicivirus vaccine and the FVR carrier state / C. M. Orr, C. J. Gaskell, R. M. Gaskell // *Vet. Rec.*-1978. Vol. 103. - P. 200-202.
132. Orr, C. M. Interaction of an intranasal combined feline viral rhinotracheitis, feline calicivirus vaccine and the FVR carrier state /C.M.
133. Orr, C.J. Gaskell, R.M. Gaskell // *Vet. .Rec.*-1980. Vol. 106.-P. 164-166.
134. Ostrowski, S. A serologic survey of wild felids from central west Saudi Arabia / S. Ostrowski, M. Van Vuuren et al. // *J. Wildl. Dis.*-2003. Vol. 39. - P. 696-701.
135. Owens, J. G. Pharmacokinetics of acy-clovir in the cat / J. G. Owens, M. P. Nasisse et al. // *J. Vet. Pharmacol. Xher.*-1996. Vol. 19.-P. 488-490.
136. Paul-Murphy, J. Serologic survey and serum biochemical reference ranges of the free-ranging mountain lion (*Felis concolor*) in California / J. Paul-Murphy, X. Work et al. // *J. Wildl. Dis.*-1994. Vol. 30. -P. 205-215.
137. Pedersen, N. C. Common virus infections in cats, before and after being placed in shelters, with emphasis on feline enteric coronavirus / N. C. Pedersen, R. Sato et al. // *J. Feline Med. Surg.*-2004. Vol. 6. -P. 83-88.

138. Povey, R. C. Observations on the epidemiology and control of viral respiratory disease in cats / R. C. Povey, R. H. Johnson // *J. Small Anim. Pract.*-1970.- Vol. 11.- P. 485-494.
139. Povey, R. C. Feline respiratory disease which vaccine / R.C. Povey // *Feline Pract.*-1977. - Vol. 7. - P. 12-16.
140. Povey, R. C. A comparison of inactivated feline viral rhinotracheitis and feline caliciviral disease vaccines with live-modified viral vaccines / R. C. Povey, M. R. Wilson // *Feline Pract.*-1978.- Vol. 8.-P. 35-42.
141. Povey, R. C. A review of feline viral rhinotracheitis (feline herpesvirus I infection) / R.C. Povey // *Сорр. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*-1979.-Vol.2.-P. 373-387.
142. Povey, R. C. Immunogenicity and safety of an inactivated vaccine for the prevention of rhinotracheitis, caliciviral disease, and panleukopenia in cats / R. C. Povey, H. Koonse, M. B. Hays // *J. Am. Vet. Med. Assoc.*-1980. Vol. 177. - P. 347-350.
143. Reubel; G. H. Acute and chronic faucitis of domestic cats: a feline calicivirus induced disease / G. H: Reubel, D. E. Hoffmann, N: C. Pedersen // *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*-1992. Vol. 22.-P. 1347-1360.
144. Reubel, G. H. Detection of active and latent feline herpesvirus-1 infections using the polymerase chain reaction / G. H. Reubel, R. A. Ramos et al. // *Arch. Virol.*-1993.- Vol. 132.- P. 409-420.
145. Richards, J. 2000 Report of the American Association of Feline Practitioners and Academy of Feline Medicine Advisory Panel on Feline Vaccines / J. Richards, I. Rodan et al. // *J. Feline Med. Surg.*-2001.-Vol. 3.- P. 47-72.
146. Richards, J. R. The 2006 American Association of Feline Practitioners Feline Vaccine Advisory Panel report / J. R. Richards, X. H. Elston et al. // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2006. - Vol. 229.- P. 1405-1441.
147. Sandmeyer, L. S. Effects of cidofovir on cell death and replication of feline herpesvirus-1 in cultured feline corneal epithelial cells / L. S. Sandmeyer, C. B. Keller, D. Bienzle // *Am. J. Vet. Res.*-2005. -Vol. 66.-P. 217-222.
148. Sandmeyer, L. S. Effects of interferon-alpha on cytopathic changes and titers for feline herpesvirus-1 in primary cultures of feline corneal epithelial cells / L. S. Sandmeyer, C. B. Keller, D. Bienzle// *Am. J. Vet. Res.*-2005. Vol. 66. - P. 210-216.
149. Scott, F. W. Evaluation of a feline viral rhinotracheitis-feline calicivirus disease vaccine / F. W. Scott // *Am. J. Vet. Res.*-1977. -Vol. 38.-P. 229-234.
150. Scott, F. W. Virucidal disinfectants and feline viruses/ F. W. Scott // *Am. J. Vet. Res.*-1980. Vol. 41.- P. 410-414.
151. Scott, F. W. Long-term immunity in cats vaccinated with an inactivated trivalent vaccine/ F.W. Scott // *Am. J. Vet. Res.*-1999. Vol. 60.-P.652-658.
152. Shields, R. P. Fatal generalized feline viral rhinotracheitis in a young adult cat / R.P. Shields, J.M. Gaskin // *J. Am. Vet. Med. Assoc.*-1977.-Vol. 170.-P. 439-441.
153. Spencer, J. A. Serological survey of sera from survey from lion in Etosha National Park / J. A. Spencer, P. Morkel // *South Afr. J. Wildl. Res.*-1993. Vol. 23.-P. 60-61.
154. Spradbrow, P. B. The association of a herpesvirus with generalised disease in a kitten / P. B. Spradbrow, C. Carlisle, D. A. Watt // *Vet. Rec.*-197L Vol: 89. - P. 542-544.
155. Stiles, J. Treatment of cats with ocular disease attributable to herpesvirus infection: 17 cases (1983-1993) / J. Stiles // *J. Am. Vet. Med. Assoc.*-1995. Vol. 207. - P. 599-603.
156. Stiles, J. Feline herpesvirus / J. Stiles // *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*-2000. Vol. 30. - P. 1001-1014.
157. Stiles, J. Effect of oral administration of L-lysine on conjunctivitis caused by feline herpesvirus in cats / J. Stiles, W. M. Townsend et al. // *Am. J. Vet. Res.*-2002.- Vol. 63.- P. 99-103.
158. Stiles, J. Feline herpesvirus / J. Stiles // *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*-2003. Vol. 18. - P. 178-185.
159. Sussman, M. D. A feline herpesvirus-1 recombinant with a deletion in the genes for glycoproteins gI and gE is effective as a vaccine for feline rhinotracheitis / M. D. Sussman, R. K. Maes et al. // *Virology.*-1995.-Vol. 214.-P. 12-20.
160. Sussman, M. D. Vaccination of cats for feline rhinotracheitis results in a quantitative reduction of virulent feline herpesvirus-1 latency load after challenge / M: D. Sussman, R. K. Maes, J. M. Kruger // *Virol-ogy.*-1997.- Vol. 228.- P. 379-382.

161. Sykes, J. E. Differential sensitivity of culture and the polymerase » chain reaction for detection of feline herpesvirus 1 in vaccinated and unvaccinated cats / J. E. Sykes, G. F. Browning et al. // Arch. Virol.-1997.-Vol. 142.-P.65-74.
162. Sykes, J. E. Prevalence of feline Chlamydia psittaci and feline herpesvirus 1 in cats with upper respiratory tract disease / J. E. Sykes, G. A. Anderson et al. // J. Vet. Intern. Med.-1999. Vol. 13.-P. 153-162.
163. Tenorio, A. P. Chronic oral infections of cats and their relationship to persistent oral carriage of feline calici-, immunodeficiency, or leukemia viruses / A. P. Tenorio, C. E. Franti et al. // Vet. Immunol. Im-munopathol.-1991. Vol. 29.- P. 1-14.
164. Tham, K. M. Clinical and immunological responses of cats to feline herpesvirus type 1' infection / K. M. Tham, M. J. Studdert // Vet. Rec.-1987. Vol. 120. - P. 321-326.
165. Thompson, N. L. Herpesviruses isolated from cheetahs / N. L. Thompson, M. Sabine, R. H. Hyne // Aust. Vet. J.-197κ Vol. 47.-P. 458.
166. Thompson, R. R. Association of calicivirus infection with chronic gingivitis and pharyngitis in cats / R. R. Thompson, G. E. Wilcox et al. // J. Small Anim. Pract.-1984.- Vol. 25.- P. 207-210.
167. Van der Meulen, K. In vitro comparison of antiviral drugs against feline herpesvirus b / K. Van der Meulen, B. Garre et al. // BMC Vet. Res. 2006. - Vol. 2.-P. 13.
168. Van Pelt, C. S. Pancreatitis associated with a feline herpesvirus infection / C. S. Van Pelt, R. A. Crandell // Сотр. Anim. Pract.-1987.-Vol. 1.-P.7.
169. Van Vuuren, M. Feline herpesvirus infection in a group of semi-captive cheetahs / M. Van Vuuren, T. Goos'en, P. Rogers //J. S. Afr. Vet. Assoc.-1999. Vol. 70. - P. 132-134.
170. Vogtlin, A. Quantification of feline herpesvirus 1 DNA in ocular fluid samples of clinically diseased cats by real-time TaqMan PCR / A. Vogtlin, C. Fraefel et al. // J. Clin. Microbiol.-2002. Vol. 40. -P. 519-523.
171. Volopich, S. Cytologic findings, and feline herpesvirus DNA and Chlamydomphila felis antigen detection rates in normal cats and cats withconjunctival and corneal lesions / S. Volopich, V. Benetka et al. // Vet. Ophthalmol.-2005. Vol. 8. - P. 25-32.
172. Walton, T. E. Feline viruses. VII. Immunity to the feline herpesvirus in kittens inoculated experimentally by the aerosol method / T. E. Walton, J. H. Gillespie // Cornell Vet. 1970. - Vol. 60. - P. 232-239.
173. Wardley, R. C. The use of feline herpesvirus and baculovirus as vaccine vectors for the gag and env genes of feline leukaemia virus/ R.C. Wardley, P.J. Berlinski et al. // J. Gen. Virol.-1992. Vol. 73.-P. 1811-1818.
174. Waters, L. Chronic gingivitis in a colony of cats infected with feline immunodeficiency virus and feline calicivirus / L. Waters, C. D. Hopper et al. // Vet. Rec.-1993. Vol. 132. - P. 340-342.
175. Weigler, B. J. High sensitivity polymerase chain reaction assay for active and latent feline herpesvirus-1 infections in domestic cats/ B. J. Weigler, C. A. Babineau et al. // Vet. Rec.-1997. Vol. 140. -P. 335-338.
176. Weigler, B. J. Effect of a live attenuated intranasal vaccine on latency and shedding of feline herpesvirus 1 in domestic cats/ B.J. Weigler, J.S. Guy et al. // Arch. Virol.-1997.- Vol. 142.- P. 2389-2400.
177. Weiss, R. C. Synergistic antiviral activities of acyclovir and recombinant human leukocyte (alpha) interferon on feline herpesvirus replication// Am. J. Vet. Res.-1989.- Vol. 50.- P. 1672-1677.
178. Willemse, M. J. The gene downstream of the gC homologue in feline herpes virus type 1 is involved in the expression of virulence/ M. J. Willemse, W. S. Chalmers et al. // J. Gen. Virol.-1994.- Vol. 75.-P. 3107-3116.
179. Willemse, M. J. Genetically modified feline herpesvirus for orona-sal vaccination of cats // 1996, Ph.D. thesis, University of Utrecht.
180. Willemse, M. J. In vivo properties of a feline herpesvirus type 1 mutant carrying a lacZ insertion- at the gl locus of the unique short segment / M. J. Willemse, W. S. Chalmers, P. J. Sondermeijer // Vaccine.-1996.-Vol. 14.-P. 1-5.
181. Willoughby, K. Sequences of the ribonucleotide reductase-encoding genes of felid herpesvirus 1 and molecular phylogenetic analysis / K. Willoughby, M. Bennett et al. // Virus Genes.-1997. Vol. 15.-P. 203-218.
182. Willoughby, K. Molecular phylogenetic analysis of felid herpesvirus 1 / K. Willoughby, M. Bennett et al. // Vet. Microbiol.-1999. -Vol. 69.-P. 93-97.

183. Wilson, J. S. Evaluation of an inactivated feline rhinotracheitis -calicivirus panleukopenia vaccine for potency and safety / J. S. Wilson, E. G. Glodt, H. J. Koonse // *Vet. Med. Small Anim. Clin.* - 1983. -P. 1869-1874.
184. Yokoyama, N. Construction of the recombinant feline herpesvirus type 1 deleted thymidine kinase gene / N. Yokoyama, K. Maeda et al. // *J. Vet. Med. Sci.* 1995. -Vol. 57. - P .709-714.
185. Yokoyama, N. Vaccine efficacy of recombinant feline herpesvirus type I expressing immunogenic proteins of feline calicivirus in cats / N. Yokoyama, K. Maeda et al. // *Arch. Virol.*-1996. Vol. 141.-P. 2339-2351.
186. Yokoyama, N. Recombinant feline herpesvirus type I expressing immunogenic proteins inducible virus neutralizing antibody against feline calicivirus in cats / N. Yokoyama, K. Maeda et al. // *Vaccine.*-1996. Vol. 14. - P. 1657- 1663.
187. Yokoyama, N. Further development of a recombinant feline herpesvirus type 1 vector expressing feline calicivirus immunogenic antigen / N. Yokoyama, K. Fujita et al. // *J. Vet. Med. Sci.*-1998. -Vol. 60.- P. 717-723.