



UDC 636.8.09:616.98.578.825.15:[615.281.8+615.37]

**Evaluation of the effectiveness of the preparation «Feliferon»<sup>®</sup> in the complex therapy of infectious rhinotracheitis of cats**

**V. O. Ruban , R. V. Severin, A. M. Gontar, G. V. Ponomarenko, G. M. Stager, O. M. Bobryts'ka**  
*State Biotechnological University, Kharkiv, Ukraine*

*Article info*

Received 13.10.2021  
Received in revised form  
15.11.2021  
Accepted  
29.11.2021

*State Biotechnological University,  
Kharkiv, Ukraine*

*E-mail:*

[raisa.severin2018@gmail.com](mailto:raisa.severin2018@gmail.com)  
[hontar.alla@gmail.com](mailto:hontar.alla@gmail.com)  
[gpkh1966@gmail.com](mailto:gpkh1966@gmail.com)  
[olga.bobrytskaya2410@gmail.com](mailto:olga.bobrytskaya2410@gmail.com)

Ruban, V. O., Severin, R. V., Gontar, A. M., Ponomarenko, G. V., Stager, G. M., & Bobryts'ka, O. M. (2021). Evaluation of the effectiveness of the preparation «Feliferon»<sup>®</sup> in the complex therapy of infectious rhinotracheitis of cats. *Veterinary Science, Technologies of Animal Husbandry and Nature Management*, 8, 52-58, DOI: 10.31890/vttp.2021.08.07.

*Relevance of the topic. Infectious feline rhinotracheitis, like herpesvirus infection is an acute disease characterized by damage to the eyes and respiratory system. Cats of all breeds are ill regardless of age. Kittens can become infected from mothers carrying the virus. In small populations of healthy animals the prevalence of the virus is less than 1 %, while in large populations it can reach 20 %. In shelters, the risk of contamination and infection is higher - up to 50 %. Almost all animals with primary infection become latent carriers throughout their lives. The incidence can reach 55%, the mortality rate is 5 – 25 %.*

*The causative agent - a DNA-containing virus has a tropism for the epithelial cells of the mucous membranes of the nasal cavity, tonsils, trachea, conjunctiva. Diagnostic methods for detecting latent carriage have not yet been developed, since the virus remains in the form of genomic DNA in the nucleus of latently infected neurons without replication.*

*Laboratory diagnosis of feline rhinotracheitis is currently most often performed by isolating the pathogen or by PCR using swabs from the oral cavity and conjunctiva. The PCR method allows detecting the virus and is the laboratory “gold standard” of diagnostics. Antibodies to the pathogen can be detected using a neutralization test or ELISA in serum, conjunctival mucus and cerebrospinal fluid. Direct methods for diagnosing herpesvirus infection in chronic or latent course have not been developed.*

*For the treatment of viral diseases of small pets, immunomodulators are widely used, which stimulate the immune system. Some drugs tend to induce the production of its own interferon in the body. However, their use often does not give a therapeutic effect due to the peculiarities of the pathogenesis of the disease and the replication of the pathogen. To date, preparations based on the species-specificity of feline interferon have not been available on the domestic market, and attempts to use human interferon for the treatment of viral infections in cats have not yielded the expected result with prolonged and repeated courses due to the formation of neutralizing antibodies in the animal's body.*

**Key words:** *herpesvirus infection of cats, infectious rhinotracheitis, cats, "Feliferon"<sup>®</sup>.*

## **Оценка эффективности препарата «Фелиферон»<sup>®</sup> в комплексной терапии инфекционного ринотрахеита кошек**

**В. О. Рубан, Р. В. Северин, А. М. Гонтарь, Г. В. Пономаренко, Г. М. Штагер,  
О. Н. Бобрицкая**

*Государственный биотехнологический университет, Харьков, Украина*

*Инфекционный ринотрахеит кошек, как герпесвирусная инфекция - болезнь с острым течением, характеризующаяся поражением глаз и органов дыхания. Болеют коты всех пород, независимо от возраста. Котята могут заражаться от матерей - носителей вируса. В небольших популяциях здоровых животных распространенность вируса составляет менее 1%, тогда как в больших популяциях может достигать 20 %. В приютах риск контаминации и инфицирования выше - до 50 %. Почти все животные с первичной инфекцией становятся латентными носителями на протяжении всей жизни. Заболеваемость может достигать 55 %, смертность составляет 5 – 25 %.*

*Возбудитель - ДНК-содержащий вирус имеет тропизм к эпителиальным клеткам слизистых оболочек носовой полости, миндалин, трахеи, конъюнктивы. Диагностических методов выявления скрытого носительства в настоящее время не разработано, так как вирус сохраняется в виде геномной ДНК в ядре латентно инфицированных нейронов без репликации.*

*Лабораторная диагностика ринотрахеита кошек в настоящее время чаще всего выполняется путем выделения возбудителя или методом ПЦР с использованием смывов из ротовой полости и конъюнктивы. Метод ПЦР позволяет выявить вирус и является лабораторным «золотым стандартом» диагностики. Антитела к возбудителю могут быть обнаружены с помощью теста нейтрализации или методом ELISA в сыворотке, конъюнктивальной слизи и спинномозговой жидкости. Прямых методов диагностики герпесвирусной инфекции при хроническом или латентном течении не разработано.*

*Для лечения вирусных заболеваний мелких домашних животных широко применяют иммуномодуляторы, которые стимулируют иммунитет. Некоторые препараты имеют свойство индуцировать выработку в организме собственного интерферона. Однако их использование часто не дает терапевтического эффекта из-за особенностей патогенеза болезни и репликации возбудителя. К настоящему времени препараты на основе видоспецифичности кошачьего интерферона отсутствовали на отечественном рынке, а попытки применения человеческого интерферона для терапии вирусных инфекций кошек не давали ожидаемого результата при длительных и повторных курсах из-за образования нейтрализующих антител в организме животного.*

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

## **Оцінка ефективності препарату «Феліферон»<sup>®</sup> в комплексній терапії інфекційного ринотрахеїту котів**

**В. О. Рубан, Р. В. Северин, А. М. Гонтарь, Г. В. Пономаренко, Г. М. Штагер,  
О. М. Бобрицька**

*Державний біотехнологічний університет*

*В статті наведені результати експериментальних досліджень щодо аналізу результатів ефективності препарату «Феліферон»<sup>®</sup> в складі комплексної терапії за інфекційного ринотрахеїту (герпесвірусної інфекції FHV-1) котів. У групі тварин, яким застосовували «Феліферон»<sup>®</sup> спостерігали більш швидку елімінацію вірусу, повернення показників крові в межі фізіологічної норми, зменшення вираженості клінічних ознак захворювання вже до п'ятого дня і практично повне клінічне одужання на сьомий день лікування в порівнянні з плацебо - групою.*

**Ключові слова:** *герпесвірусна інфекція котів, інфекційний ринотрахеїт, кішки, «Феліферон»<sup>®</sup>.*

## Вступ

*Актуальність теми.* Інфекційний ринотрахеїт котів, як герпесвірусна інфекція - хвороба з гострим перебігом, що характеризується ураженням очей і органів дихання. Хворіють коти всіх порід, незалежно від віку. Кошенята можуть заражатися від матерів - носіїв вірусу (Gaskell, & Povey, 1982). У невеликих популяціях здорових тварин поширеність вірусу складає менше 1 %, тоді як у великих популяціях може досягати 20 % (Binns et al., 2000; Coutts, Dawson, Willoughby, & Gaskell, 1994; Helps et al., 2005). У притулках ризик контамінації й інфікування вище - до 50 % (Thiry, 2017). Майже всі тварини з первинною інфекцією стають латентними носіями на протязі всього життя. Захворюваність може досягати 55 %, смертність складає 5 – 25 %.

Збудник - ДНК-вмісний вірус має тропізм до епітеліальних клітин слизових оболонок носової порожнини, мигдаликів, трахеї, кон'юнктиви. Діагностичних методів виявлення прихованого носійства в даний час не розроблено, оскільки вірус зберігається у вигляді геномної ДНК в ядрі латентно інфікованих нейронів без реплікації.

Лабораторна діагностика ринотрахеїту котів в даний час найчастіше виконується шляхом виділення збудника або методом ПЛР з використанням змивів з ротової порожнини і кон'юнктиви. Метод ПЛР дозволяє виявити вірус і є лабораторним «золотим стандартом» діагностики (Ellis, 1981; Maggs, 2005). Антитіла до збудника можуть бути виявлені за допомогою тесту нейтралізації або методом ELISA в сироватці, кон'юнктивального слизу і спинномозкової рідини (Dawson, Carman, Collins, Hill, & Lappin, 1998; Pedersen, Sato, Foley, & Poland, 2004). Прямих методів діагностики герпесвірусної інфекції при хронічному або латентному перебігу не розроблено.

Для лікування вірусних захворювань дрібних домашніх тварин широко застосовують імуномодулятори, що стимулюють імунітет. Деякі препарати мають властивість індукувати вироблення в організмі власного інтерферону. Однак їх використання часто не дає терапевтичного ефекту через особливості патогенезу хвороби і реплікації збудника. До теперішнього часу препарати на основі видоспецифічності котячого інтерферону були відсутні на вітчизняному ринку, а спроби застосування людського інтерферону для терапії вірусних інфекцій котів не давали очікуваного результату при тривалих і повторних курсах через утворення нейтралізуючих антитіл в організмі тварини (Ellis, 1981).

*Аналіз останніх досліджень і публікацій.* Основна проблема в клінічній практиці – це проблема імунокорекції при порушенні гомеостазу. Вирішення даного питання містить у собі як пошук, так і створення ефективних імунних засобів для діагностики та лікування. Актуальність корекції імунної недостатності перш за все обумовлена широким розповсюдженням імунодефіцитних станів у тварин, які є причиною різних захворювань, успіх лікування яких багато в чому залежить від вибору адекватних засобів і методів імунокорекції. Стратегія сучасних наукових досліджень в даному аспекті насамперед спрямована на детальне вивчення механізмів впливу і пошуку ефективних засобів корекції порушеного імунного гомеостазу.

Незважаючи на деяку вивченість проблеми застосування препаратів природного походження з імуностимулюючою активністю, багато аспектів їх клінічного використання вимагають подальшої розробки, обґрунтування та впровадження у ветеринарну практику.

*Мета роботи* - визначити ефективність застосування препарату «Феліферон»<sup>®</sup> у вигляді розчину для ін'єкцій, який має противірусну та імуностимулюючу дію. Механізм дії полягає в придушенні репродукції ДНК і РНК-вірусів в інфікованих клітинах, підвищенні резистентності здорових клітин організму до зараження вірусами, посилення фагоцитарної активності макрофагів і збільшенні специфічної цитотоксичності лімфоцитів в комплексній терапії інфекційного ринотрахеїту (герпесвірусної інфекції FHV-1) котів.

*Завдання дослідження.* Дослідити ефективність препарату «Феліферон»<sup>®</sup> в складі комплексної терапії котів, хворих на герпесвірусну інфекцію.

## Матеріали і методи досліджень

Ефективність препарату вивчали в плацебо-контрольованому дослідженні, яке проводили на базі двох ветеринарних клінік м. Харкова.

В експеримент увійшли 50 тварин, які хворі на герпесвірусну інфекцію, у віці від 5 до 6 місяців, маса яких становила від 1,5 - 2 кг. Всі тварини були підібрані на вулицях для подальшого лікування і розподілу в притулки міста. Кожна тварина, яка відповідала зазначеним критеріям потрапляла в одну з двох груп, при цьому ймовірність випадкового розподілу в одну з груп становила 50 %. Тваринам привласнювали рандомізаційний номер, відповідно до якого призначали лікування.

Тваринам однієї групи вводили досліджуваний препарат («Феліферон»<sup>®</sup>), а хворі коти іншої групи (плацебо - група) отримували фізіологічний розчин замість противірусного препарату. Діагноз «ринотрахеїт котів» ставили комплексно на підставі клінічних ознак (серозний, гнійний кон'юнктивіт,

риніт, гіперсалівація, лихоманка, гіперемія і набряк слизової носоглотки, чхання, відсутність апетиту), для підтвердження діагнозу використовували ПЛР (досліджували змиви з кон'юнктиви очей, носового проходу і ротової порожнини) і загальний клінічний аналіз крові (на базі спеціалізованої діагностичної лабораторії ТОВ «Агроген Ново» м. Харків). ПЛР і клінічний аналіз крові були виконані в день звернення тваринного (для підтвердження діагнозу), на 5-й і 10-й день лікування.

Схема лікування була єдина для всіх тварин і базувалась на застосуванні антибактеріального препарату (амфенікол) протягом 10 діб згідно з інструкцією; обробка очей лосьйоном (тріксі), очної мазю (тетрациклін 1 %) - 2 рази на день, 7 днів. Групі №1 (плацебо) вводили ізотонічний розчин натрію хлориду, групі №2 (піддослідна) застосовували препарат «Феліферон»® - в дозі 1 мл, один раз в день, п/к протягом 10 днів.

Тваринам в тяжкому стані додатково вводили 5 % - й розчин глюкози - 50 мл в/в, один-два рази на добу, до появи апетиту. У період дослідження загибель тварин не була зафіксована. Ускладнень при застосуванні препаратів не виявлено. Тварин з поєднаною інфекцією в групі не вводили.

### Результати і їх обговорення

В ході дослідження тварини були оглянуті ветеринарним фахівцем з документальним фіксуванням клінічних ознак на 1-у, 3-у, 5-у, 7-у і 10-у добу лікування. Також на 1-у, 5-у і 10-у добу відбирали проби біоматеріалу з носової, ротової порожнини і з поверхні кон'юнктиви для визначення титру вірусу (в ПЛР) і проби крові для загального клінічного аналізу.

Отримані результати систематизували та аналізували. У таблиці 1 представлені результати щодо вивчення динаміки зміни клінічних ознак у тварин піддослідної та контрольної груп.

Таблиця 1

#### Динаміка змін клінічних ознак у тварин піддослідної та контрольної групи

Доба дослідження	Група	Температура тіла	Виділення з носової порожнини		Виділення із очей, % по кількості в групі		Чхання, % по кількості в групі		Відсутність апетиту, % в групі	
1	Плацебо	39,5	55	91,6	49	81,6	45	75,0	36	64,0
	«Феліферон»	39,5	41	68,3	57	95,0	37	61,6	26	43,3
3	Плацебо	38,8	56	93,3	53	88,3	46	76,6	14	23,3
	«Феліферон»	38,8	50	83,3	58	96,6	22	36,6	7	11,6
5	Плацебо	38,7	57	95,0	53	88,3	36	60,0	0	0,0
	«Феліферон»	38,5	41	68,3	58	96,6	11	18,3	0	0,0
7	Плацебо	38,6	52	86,6	49	81,6	23	38,3	0	0,0
	«Феліферон»	38,5	20	33,3	30	50,0	0	0,0	0	0,0
10	Плацебо	38,5	20	33,3	27	45,0	19	31,6	0	0,0
	«Феліферон»	38,4	3	5,0	6	10,0	0	0,0	0	0,0

При первинному обстеженні у 80,0% тварин спостерігали виділення з носа, у 88,3% - з очей, у 68,3% - чхання, у 52,6% - відсутність апетиту. В групах тварин реєстрували такі клінічні ознаки, %: група плацебо - виділення з носа (92,0), виділення з очей (82,0), чхання (75,0), зниження апетиту (64,0).

У піддослідній групі тварин, %: виділення з носа (68,3), виділення з очей (95), чхання (61,6), відсутність апетиту (43,3).

Детальніше результати динаміки змін клінічних ознак наведено в таблиці 1. На 3-й день експерименту в піддослідній групі і в групі плацебо кількість тварин з проявом клінічних ознак у вигляді виділення з очей і носа збільшилася, кількість тварин з такими ознаками, як гіпертермія, відсутність апетиту і чхання, зменшилася.

На 5-у добу експерименту в піддослідній групі спостерігали зменшення наступних клінічних ознак: виділення з носа, чхання, що знижує можливість виникнення ускладнень, так як відсутні умови для розвитку вторинної бактеріальної інфекції. Дані таблиці 1 показують, що в піддослідній групі при застосуванні препарату «Феліферон»® клінічне одужання наступало швидше, ніж в групі плацебо.

У таблиці 2 наведені результати клінічного дослідження крові хворих на інфекційний ринотрахеїт котів піддослідної та контрольної груп.



Таблиця 2.

## Результати клінічного дослідження крові піддослідних та контрольної груп

Показники	Норма	1 день		5 день		10 день	
		Плацебо	Феліферон	Плацебо	Феліферон	Плацебо	Феліферон
Еритроцити	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
Гемоглобін г/л	80-150	113,58±20,99	119,44±20,99	114,2±10,97	119,57±15,04	111,38±10,29	120,35±18,81
Гемокрит, %	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
Лейкоцити x 10 <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
Паличкоядерні нейтрофіли % x 10 <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	2,00±1,05 0,19±0,07	2,88±0,73 0,25±0,09
Сегменто-ядерні нейтрофіли % x 10 <sup>9</sup> /л	35-75 3,96-14,04	33,78±2,61 3,50±0,39	34,98±2,41 3,69±0,39	37,98±2,41 3,69±0,45	35,07±2,6 4,09±0,71	41,01±5,42 4,08±0,50	46,71±3,54 4,16±0,78
Еозинофіли % x 10 <sup>9</sup> /л	2-12	2,96±1,22 0,31±0,08	3,38±1,20 0,36±0,12	3,61±1,04 0,39±0,12	3,03±0,80 0,35±0,09	2,10±0,75 0,20±0,08	3,95±1,04 0,35±0,15
Базофіли % x 10 <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
Моноцити % x 10 <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	2,20±0,73 0,21±0,08	1,30±0,46 0,12±0,04
Лімфоцити % x 10 <sup>9</sup> /л	20-55 1,21-4,29	58,44±2,85 6,04±0,67	57,10±2,46 6,02±0,91	51,78±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
Тромбоцити % x 10 <sup>9</sup> /л	200-600	209,45±21,88	218,82±40,16	202,13±12,43	248,33±24,45	213,18±23,00	231,07±80,13

Результати досліджень, що наведені у таблиці 2, свідчать про те, що у всіх тварин при первинному прийомі реєстрували лімфоцитоз, пов'язаний з наявністю інфекційного процесу в організмі, зниження кількості сегменто ядерних нейтрофілів, що вказує на поширення інфекції. До п'ятого дня в піддослідній групі спостерігається достовірне підвищення вмісту лімфоцитів, яке відбувалося в результаті дії препарату «Феліферон»<sup>®</sup>.

На 5-й день дослідження відзначений лейкоцитарний зсув вліво (відносно збільшення кількості паличкоядерних нейтрофілів) у плацебо - групі, характерний для гострої стадії запального процесу, чого не спостерігали в піддослідній групі.

До 10-го дня лікування в клінічному аналізі крові спостерігали подальше зниження кількості лімфоцитів в обох групах, при цьому в плацебо-групі це відбувалося повільніше, ніж у тварин піддослідної групи. Повернення кількості лімфоцитів в межі фізіологічної норми зумовлено завершенням імунної відповіді і, як наслідок, швидкою загибеллю ефекторних лімфоцитів (Т-хелперів і Т-кілерів).

Таким чином, ми можемо зробити висновок, що в групі хворих на інфекційний ринотрахеїт котів, що отримували препарат «Феліферон»<sup>®</sup>, одужання відбувалося швидше, ніж в групі плацебо.

Аналізуючи результати щодо вивчення динаміки зміни титру збудника *Feline herpesvirus 1* при дослідженні методом ПЛР у тварин піддослідної та контрольної груп свідчать про те, що у тварин піддослідної групи спостерігали достовірно прискорену, в порівнянні з контрольною групою тварин, елімінацію вірусу з організму ( $p = 0,01$  (W)).

### Висновки

1. На підставі аналізу результатів багатоцентрового рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження встановлена клінічна ефективність препарату «Феліферон»<sup>®</sup> в складі комплексної терапії інфекційного ринотрахеїту (герпесвірусної інфекції FHV-1) котів.

2. У групі тварин, яким застосовували «Феліферон»<sup>®</sup> спостерігали більш швидку елімінацію вірусу, повернення показників крові в межі фізіологічної норми, зменшення вираженості клінічних ознак захворювання вже до п'ятого дня і практично повне клінічне одужання на сьомий день лікування в порівнянні з плацебо - групою.

### References

- Addie, D., Belák, S., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., Gruffydd-Jones, T. ... Horzinek, M. C. (2009). Feline infectious peritonitis. ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of feline medicine and surgery*, 11(7), 594–604. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.05.008>.
- Binns, S. H., Dawson, S., Speakman, A. J., Cuevas, L. E., Hart, C. A., Gaskell, C. J., Morgan, K. L., & Gaskell, R. M. (2000). A study of feline upper respiratory tract disease with reference to prevalence

- and risk factors for infection with feline calicivirus and feline herpesvirus. *Journal of feline medicine and surgery*, 2(3), 123–133. <https://doi.org/10.1053/jfms.2000.0084>.
- Chen, L., & Huang, G. (2018). Antitumor Activity of Polysaccharides: An Overview. *Current drug targets*, 19(1), 89–96. <https://doi.org/10.2174/1389450118666170704143018>.
- Coutts, A. J., Dawson, S., Willoughby, K., & Gaskell, R. M. (1994). Isolation of feline respiratory viruses from clinically healthy cats at UK cat shows. *The Veterinary record*, 135(23), 555–556. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7886890/>
- Dawson, D. A., Carman, J., Collins, J., Hill, S., & Lappin, M. R. (1998). Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Detection of Feline Herpesvirus 1 IgG in Serum, Aqueous Humor, and Cerebrospinal Fluid. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 10(4), 315–319. <https://doi.org/10.1177/104063879801000401>.
- Ellis, T. M. (1981). Feline respiratory virus carriers in clinically healthy cats. *Australian veterinary journal*, 57(3), 115–118. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1981.tb00471.x>.
- From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), Congress of Neurological Surgeons (CNS), European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT), European Society of Neuroradiology (ESNR), European Stroke Organization (ESO), Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), Society of Interventional Radiology (SIR), Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS), and World Stroke Organization (WSO), Sacks, D., Baxter, B., Campbell, B., Carpenter, J. S., Cognard, C., Dippel, D., Eesa, M., Fischer, U., Hausegger, K., Hirsch, J. A., Shazam Hussain, M., Jansen, O., Jayaraman, M. V., Khalessi, A. A., Kluck, B. W., Lavine, S., Meyers, P. M., Ramee, S., Rufenacht, D. A., ... Vorwerk, D. (2018). Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, 13(6), 612–632. <https://doi.org/10.1177/1747493018778713>.
- Gaskell, R. M., & Povey, R. C. (1977). Experimental induction of feline viral rhinotracheitis virus re-excretion in FVR-recovered cats. *The Veterinary record*, 100(7), 128–133. <https://doi.org/10.1136/vr.100.7.128>
- Gaskell, R. M., & Povey, R. C. (1982). Transmission of feline viral rhinotracheitis. *The Veterinary record*, 111(16), 359–362. <https://doi.org/10.1136/vr.111.16.359>.
- Gaskell, R., Dawson, S., Radford, A., & Thiry, E. (2007). Feline herpesvirus. *Veterinary research*, 38(2), 337–354. <https://doi.org/10.1051/vetres:2006063>.
- Helps, C. R., Lait, P., Damhuis, A., Björnehämmar, U., Bolta, D., Brovida, C. ... Graat, E. A. (2005). Factors associated with upper respiratory tract disease caused by feline herpesvirus, feline calicivirus, Chlamydomphila felis and Bordetella bronchiseptica in cats: experience from 218 European catteries. *The Veterinary record*, 156(21), 669–673. <https://doi.org/10.1136/vr.156.21.669>.
- Henderson, S. M., Bradley, K., Day, M. J., Tasker, S., Caney, S. M., Hotston Moore, A., & Gruffydd-Jones, T. J. (2004). Investigation of nasal disease in the cat—a retrospective study of 77 cases. *Journal of feline medicine and surgery*, 6(4), 245–257. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2003.08.005>.
- Jaja-Chimedza, A., Graf, B. L., Simmler, C., Kim, Y., Kuhn, P., Pauli, G. F., & Raskin, I. (2017). Biochemical characterization and anti-inflammatory properties of an isothiocyanate-enriched moringa (*Moringa oleifera*) seed extract. *PloS one*, 12(8), e0182658. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182658>.
- Kouakou, K., Schepetkin, I. A., Yapi, A., Kirpotina, L. N., Jutila, M. A., & Quinn, M. T. (2013). Immunomodulatory activity of polysaccharides isolated from *Alchornea cordifolia*. *Journal of ethnopharmacology*, 146(1), 232–242. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.12.037>.
- Kralovec, J. A., Metera, K. L., Kumar, J. R., Watson, L. V., Girouard, G. S., Guan, Y. ... Ewart, H. S. (2007). Immunostimulatory principles from *Chlorella pyrenoidosa*-part 1: isolation and biological assessment in vitro. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 14(1), 57–64. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2005.09.002>.
- Lo, T. C., Kang, M. W., Wang, B. C., & Chang, C. A. (2007). Glycosyl linkage characteristics and classifications of exo-polysaccharides of some regionally different strains of *Lentinula edodes* by amplified fragment length polymorphism assay and cluster analysis. *Analytica chimica acta*, 592(2), 146–153. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2007.04.021>.
- Maggs, D. J. (2005). Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of feline herpesvirus type 1. *Clinical techniques in small animal practice*, 20(2), 94–101. <https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2004.12.013>.
- Monteiro, J. T., & Lepenies, B. (2017). Myeloid C-Type Lectin Receptors in Viral Recognition and Antiviral Immunity. *Viruses*, 9(3), 59. <https://doi.org/10.3390/v9030059>.
- Pedersen, N. C., Sato, R., Foley, J. E., & Poland, A. M. (2004). Common virus infections in cats, before and after being placed in shelters, with emphasis on feline enteric coronavirus. *Journal of feline medicine and surgery*, 6(2), 83–88. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2003.08.008>.

- Tai, S. H., Niikura, M., Cheng, H. H., Kruger, J. M., Wise, A. G., & Maes, R. K. (2010). Complete genomic sequence and an infectious BAC clone of feline herpesvirus-1 (FHV-1). *Virology*, 401(2), 215–227. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.02.021>.
- Thiry, E. (2017). Feline Herpesvirus infection. *European Advisory Board on Cat Diseases*. Retrieved from <http://www.abcdcatsvets.org/feline-herpesvirus/>.
- Yin, M., Zhang, Y., & Li, H. (2019). Advances in Research on Immunoregulation of Macrophages by Plant Polysaccharides. *Frontiers in immunology*, 10, 145. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00145>.
- Zhao, X., Li, J., Liu, Y., Wu, D., Cai, P., & Pan, Y. (2017). Structural characterization and immunomodulatory activity of a water soluble polysaccharide isolated from *Botrychium ternatum*. *Carbohydrate polymers*, 171, 136–142. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.05.014>.