

Офтальмологические проявления герпесвирусной инфекции у собак

В.В. Олейник, ветеринарный врач-офтальмолог, руководитель Московского ветеринарного центра глазных болезней доктора Олейник (vera.dok@mail.ru).

Московский ветеринарный центр глазных болезней доктора Олейник, филиал г. Сочи. (354024 Краснодарский край, г. Сочи, ул. Чекменёва 16/2).

В статье подробно рассмотрены основные аспекты эпизоотологии и патогенеза *Cahv-1* (герпес вирус собак), описаны клинические формы проявления патологии у собак разного возраста и физиологического статуса. Особое внимание уделено окулярным патологиям, развивающимся на фоне *Cahv-1*, таким как герпетический конъюнктивит, блефарит, язвенный и стромальный кератиты. Описаны особенности диагностики и дифференциации этих патологий. Представлены системные и местные лекарственные средства, применяемые нами в практике лечения собак с герпетическими заболеваниями глаз, принципы и алгоритмы их назначения. Также в статье описаны сложности диагностики *Cahv-1*, объясняются причины частых ложно-отрицательных результатов при проведении ПЦР. Указаны дополнительные лабораторные методы верификации *Cahv-1*. Описаны способы профилактики герпетической инфекции собак.

Ключевые слова: герпес вирус, собаки, герпетическая язва роговицы, герпетический язвенный кератит, дендритные язвы роговицы, неязвенный кератит, форвет, полиферрин А, ронколейкин, циклоферон.

Ophthalmic manifestations of herpes virus infection in dogs

V.V. Oleynik, veterinarian-ophthalmologist, Head of the Moscow Veterinary Center for Eye Diseases DVM Oleynik (vera.dok@mail.ru).

Moscow Veterinary Center for Eye Diseases DVM Oleynik, Sochi branch (16/2, Chekmenyeva str., Krasnodarsky kray, Sochi, RF, 354024)

This article describes the main aspects of the epizootology and pathogenesis of *Cahv-1* (canine herpesvirus), also, the clinical forms of manifestations of pathology in dogs of different ages and physiological status are described. Particular attention is paid to ocular pathologies developing at *Cahv-1*, such as herpetic conjunctivitis, blepharitis, ulcerative and stromal keratitis. The features of the diagnosis and differentiation of these pathologies are described. The systematic and local medicines used by us in the practice of treating dogs with herpetic eye, the principles and algorithms of their prescription are presented. The difficulties of diagnostics *Cahv-1* are described, and the reasons for frequent false-negative results during PCR explained in the article. Besides additional laboratory verification methods for *Cahv-1* as well as methods of prevention of herpetic infection of dogs are indicated.

Keywords: herpesvirus, dogs, herpetic corneal ulcer, herpetic ulcerative keratitis, dendritic corneal ulcers, non-ulcerative keratitis, forvet, polyferin A, roncoleukin, cycloferon.

Сокращения: ГАГ — гликозаминогликаны, ГКС — глюкокортикостероиды, ДВ — действующее вещество, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ПЦР — полимеразно-цепная реакция, **BoHV** — Bovine alphaherpesvirus (герпесвирус крупного рогатого скота), **Cahv** — Canine herpesvirus (герпесвирус собак), **EHV** — Equine herpes virus (герпесвирус лошадей), **FeHV** — Felid alphaherpesvirus (альфагерпесвирус кошек), **FHV** — Feline herpesvirus (герпесвирус кошек), **IL** — interleukin (интерлейкин), **ILTV** — Laryngotracheitis infectiosa virus (вирус инфекционного ларинготрахеита), **MDV** — Marek's disease virus (вирус болезни Марека), **SuHV** — Suid herpesvirus 1 (герпесвирус свиней), **PRV** — pseudorabies (псевдорabies),

Введение

Герпесвирусная инфекция (инфекционный ринотрахеит, герпесвирусный ринотрахеит, вирусный ринотрахеит) — остро и хронически протекающая контагиозная болезнь, характеризующаяся лихорадочной, катаральным воспалением верхних дыхательных путей и поражением глаз.

Возбудитель — ДНК-содержащий вирус семейства Herpesviridae.

Герпесвирусная инфекция поражает многие виды домашних и диких животных [27].

FeHV-1 — вызывает заболевания у кошек, львов и гепардов; **Cahv-1** — неонатальную смертность у щенков, а также респираторные и глазные заболевания у молодых и зрелых собак; **BoHV-1** — респираторные заболевания и аборт у крупного рогатого скота;

EHV-1 — респираторные заболевания, аборт и в некоторых случаях неврологические заболевания у лошадей [13].

К подсемейству альфагерпесвирусов относится возбудитель болезни Ауески — SuHV, также известный как PRV.

Примерами альфагерпесвирусов птиц являются PLTV, вызывающий тяжелые респираторные заболевания у домашней птицы, и MDV, который индуцирует иммуносупрессию и Т-клеточные лимфомы [27].

Характеристика вируса Canv-1

Возбудитель герпесвирусной инфекции у собак — двухцепочечный ДНК-вирус с икосаэдрическим капсидом диаметром от 100 до 150 Нм, относящийся к роду *Varicellovirus*, подсемейству *Alphaherpesvirinae*, семейству *Herpesviridae*, который был впервые выделен от мертворожденных щенков [30]. Было доказано, что генетическая гомология Canv-1 и FHV-1 составляет 51 % [29].

ВАЖНО! Вирус наиболее эффективно размножается при температурах ниже 36,7 °С. Поэтому, как и вирус кошачьего герпеса, Canv-1 предпочитает для репликации слизистые оболочки дыхательных путей и глаз, имеющие более низкую температуру [11].

Эпизоотология

Восприимчивые животные. К Canv-1 восприимчивы домашние собаки и дикие представители семейства псовых [21].

Распространенность. Результаты серологических исследований показывают, что от 40 % до 93 % популяции собак серопозитивны к Canv-1. Можно предположить, что большинство этих собак латентно инфицированы, что подтверждается выделением ДНК Canv-1 у 75 % собак, обследованных после смерти [19].

Чаще всего Canv-1 поражает щенков, и может быть причиной мертворожденности в 12 % и неонатальной смертности в 22,8 % случаев [18].

Способ заражения. Для передачи Canv-1 необходим тесный контакт [12].

Заражение **щенков** происходит:

1. вертикально — внутриутробно;
2. при прохождении родовых путей;
3. при прямом ороназальном контакте с собаками, выделяющими вирус.

Заражение **взрослых собак** происходит:

1. при прямом ороназальном контакте с животными, выделяющими вирус;
2. при половом контакте

ПРИМЕЧАНИЕ. Считается, что половая передача вируса от инфицированных самцов восприимчивым самкам не является существенным способом распространения вируса [29].

Заражение Canv-1 через предметы ухода встречается редко [29].

Возраст проявления инфекции. У беременных самок период максимальной восприимчивости к Canv-1-индуцированному заболеванию составляет от 3 недель до родов до 3 недель после родов.

У щенков заболевание преимущественно возникает в возрасте от 1 до 3 недель. После начала болезни смерть наступает в течение 2 дней. Инкубационный период составляет от 3 до 7 дней. Смертность высока из-за способности вируса быстро размножаться у иммунологически незрелых новорожденных. Кроме того, неспособность новорожденных к нормальной терморегуляции еще больше способствует репликации вируса [29]. Взрослые собаки могут заразиться в любом возрасте [11].

Длительность выделения вируса. Выделение вируса происходит в течение 7...10 дней [22]. При системной иммуносупрессии выделение вируса может продолжаться более 5 недель, несмотря на противовирусную терапию [23]. Отмечено, что у щенков, выживших после системного заболевания, вирус больше и дольше всего определялся в мазках из носовой полости, и меньше всего — в ректальных мазках [26].

Патогенез

После репликации в эпителии на месте проникновения, путем лейкоцитарно-ассоциированной виремии вирус распространяется на слизистые оболочки, а также в нервную и лимфоидную ткани [29].

Во время первичной глазной инфекции Canv-1 проникает в тройничный нерв, ветви которого иннервируют конъюнктиву и роговицу, затем путем ретроградного аксонального транспорта попадает в тройничный ганглий, где и сохраняется в латентном состоянии [22]. Во время рецидива глазной инфекции Canv-1 в тройничном ганглии отмечают очаговую инфильтрацию мононуклеарами и дегенерацию нервных клеток, на основании чего можно предположить, что это и есть анатомическое место вирусной реактивации у собак [23].

У взрослых собак вирус реплицируется в эпителиальных клетках роговицы, распространение происходит бляшечным образом в субэпителии роговицы. В зависимости от концентрации инфекции, вирус индуцирует повреждения роговицы и апоптоз ее эпителиальных клеток на ранних стадиях после инфицирования [15].

Латентный Canv-1, так же как и FHV-1 может реактивироваться спонтанно или в результате различных стресс-факторов. У большинства взрослых собак клинические проявления герпетической инфекции являются результатом рецидива заболевания [22]. Животные с ослабленным иммунитетом (особенно собаки с сахарным диабетом, иммунными заболеваниями и лимфомой) подвержены более высокому риску повторных инфекций [11].

Симптомы (в зависимости от возраста)

Клинические проявления и тяжесть заболевания при первичном инфицировании Canv-1 зависят от возраста собаки.

У щенков клиническая картина может значительно варьироваться в пределах одного помета. Важно понимать, что не все щенки могут быть инфицированы [29].



Рис. 1. Патологические изменения у щенков, погибших предположительно вследствие герпесвирусной инфекции. Фото любезно предоставлено доктором Н.И. Колядиной

Fig. 1. Pathological changes in puppies which died presumably as a result of herpesvirus infection. Photo courtesy of Doctor N.I. Kolyadina

Трансплацентарная инфекция способна приводить к бесплодию в результате гибели и резорбции плода, а также абортam, преждевременным родам, появлению мертворожденных щенков и рождению системно инфицированных щенков [12].

Первичная инфекция плода (на поздних сроках щенности) и новорожденного вызывает тяжелое диссеминированное заболевание, характеризующееся полиорганным геморрагическим некрозом и менингоэнцефалитом, и часто приводит к летальному исходу [21] (рис. 1)

У щенков, инфицированных внутриутробно или в неонатальном периоде *CaHV-1* вызывает панувеит, кератит, которые осложняются множественными синехиями, вторичной увеальной катарактой, невритом зрительного нерва, некрозом и дисплазией сетчатки. Однако данные поражения глаз не являются значимыми, так как в большинстве случаев инфицированные щенки погибают [12].

У щенков в возрасте 1...3 недель клинические признаки включают в себя депрессию, респираторные симптомы, анорексию, мягкий желтый или зеленый стул и диарею, постоянный плач, боли в животе, петехиальные кровоизлияния на слизистых оболочках и присутствие пузырьков на гениталиях [11].

В крови у щенков определяется тромбоцитопения, признаки диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии и повышение активности печеночных ферментов (особенно аланинаминотрансферазы) [12].

Смерть обычно наступает в течение 24...48 ч после появления клинических признаков. У выживших щенков высока вероятность развития неврологических симптомов, например, мозжечковой дисфункции [11].

У более старших щенков и взрослых собак могут наблюдаться симптомы со стороны верхних дыхательных путей, нижние дыхательные пути поражаются редко.

ВАЖНО! Отмечен интересный факт, что окулярные поражения развиваются только после того, как затихает патологический процесс со стороны респираторной системы. Поэтому при подозрении на поражения роговицы или конъюнктивы, вызванные герпесом, необходимо уточнить анамнез, чтобы исключить патологии дыхательной системы [24].

У взрослых собак инфекция *CaHV-1* приводит к поражениям роговицы и конъюнктивы, в отличие от щенков, у которых в первую очередь страдают внутриглазные структуры [23].

Тяжесть и характер поражения глаз как при первичной, так и при рецидивирующей инфекции *CaHV-1* зависят от возраста и иммунного статуса собаки. *Первичное инфицирование *CaHV-1** в большинстве случаев характеризуется бинокулярным поражением, но тяжесть может быть различна. *При рецидивах герпетической инфекции* в патологический процесс могут быть вовлечены как один, так и оба глаза. У собак с подавленным иммунитетом заболевание протекает тяжелее и длительнее. [23].

CaHV-1 может вызывать у собак такие патологии глаз как: конъюнктивит, кератит, блефарит.

Конъюнктивит, по литературным данным, — наиболее частое глазное проявление инфекции *CaHV-1* у взрослых собак и может протекать как самостоятельная патология или ассоциироваться с поражением роговицы и/или век [23] (рис. 2).

Клинические признаки включают в себя: блефароспазм, эпифору, экссудацию (катаральную, гнойно-катаральную, серозно-геморрагическую), гиперемию и отек конъюнктивы (вплоть до хемоза), петехиальные кровоизлияния конъюнктивы, поверхностные эрозии или язвы конъюнктивы (единичные или множественные).

ВАЖНО! Петехиальные кровоизлияния и язвы на конъюнктиве, как правило, присутствуют при *CaHV-1* и являются редкостью при большинстве других первичных конъюнктивитов у собак. Эти симптомы считаются патогномичными при *CaHV-1* инфекции [23].

Кератит может быть язвенным и неязвенным.

Язвенный кератит является частым поражением, присутствующим при *CaHV-1* у взрослых собак. При этом поражается только эпителий роговицы. Строма роговицы вовлекается в патологический про-



Рис. 2. Подозрение на герпетический конъюнктивит у собаки-метиса 6 лет. Характерный признак — петехиальные кровоизлияния на конъюнктиве

Fig. 2. Suspicion of herpetic conjunctivitis in a six-year-old mixed bred dog. A characteristic feature is petechial hemorrhages on the conjunctiva

цесс редко, только в случае осложнения вторичной бактериальной инфекцией.

При Саhv-1 мы наблюдаем несколько характерных форм язвенных дефектов: точечную (пунктатную), дендритную, географическую. Морфология данных язв помогает определить активность герпетической инфекции, поскольку они прогрессируют от пунктатных до дендритных, а затем, и географических язв.

Поражения роговицы при герпесвирусе, чаще всего локализуются в одном квадранте и независимо от формы располагаются группами или линейно [19, 23] (рис. 3 а).

Точечные язвы роговицы часто имеют форму маленьких неправильных кругов или овалов, но при исследовании с большим увеличением видно, что они на самом деле принимают звездчатую или дендритную форму и могут быть морфологически описаны как эпителиальные микродендритные язвы (рис. 3 б).

Дендритные язвы роговицы представляют собой следующий шаг в прогрессировании инфекции. Дендритный язвенный кератит — это патогномичное поражение, которое обусловлено репликацией вируса в базальном слое эпителия роговицы [14]. Характерной особенностью дендритных язв роговицы (при окрашивании флуоресцеином) является наличие концевых лукович, которые имеют булавовидную форму и закругленные концы. Концевые луковичи служат неотъемлемым признаком дендритных язв Саhv-1 и не встречаются у собак при линейных язвах роговицы иной этиологии. (рис. 4)

ПРИМЕЧАНИЕ. Дендритные язвы роговицы не всегда окрашиваются флуоресцеином, поэтому для точности диагностики необходимо использовать розовый бенгальский.

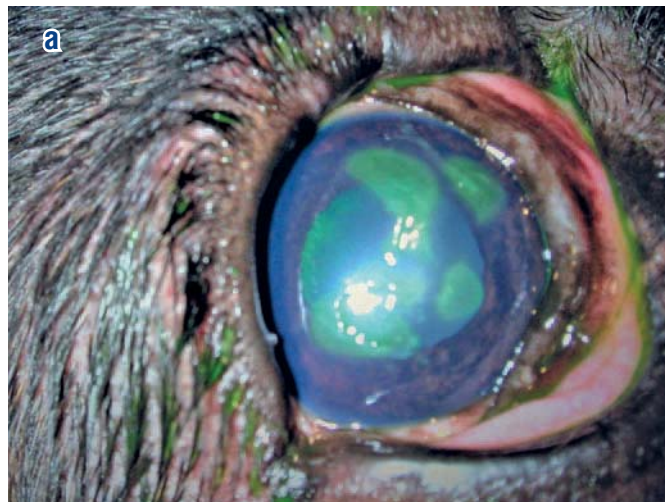


Рис. 3. Мультифокальный язвенный кератит: а — у собаки-метиса 8 лет, б — у собаки породы йоркширский терьер 10 лет. Патогномичный признак герпетической инфекции

Fig. 3. Multifocal ulcerative keratitis: in a 8- years-old mixed breed dog, b — in a 10-years-old Yorkshire Terrier dog. Pathognomonic sign of herpetic infection

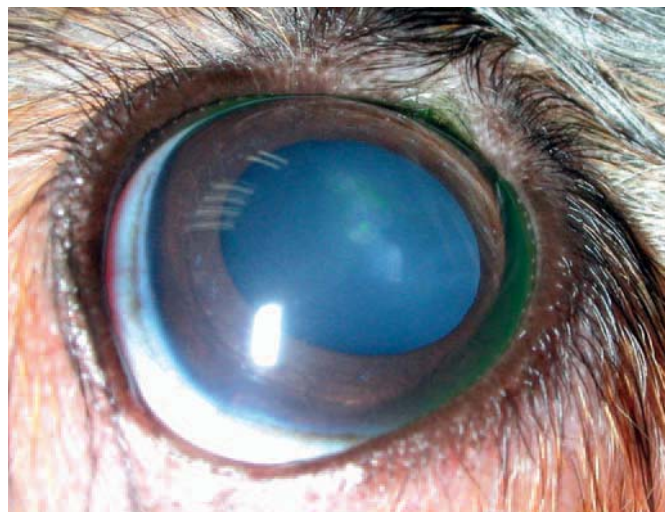


Рис. 4. Дендритная язва роговицы с апикальными булавовидными расширениями у собаки породы йоркширский терьер 3 лет. Патогномичный признак герпетического язвенного кератита

Fig. 4. Dendritic corneal ulcer with clavate extension in a 3-year-old Yorkshire Terrier dog. Pathognomonic sign of herpetic ulcerative keratitis

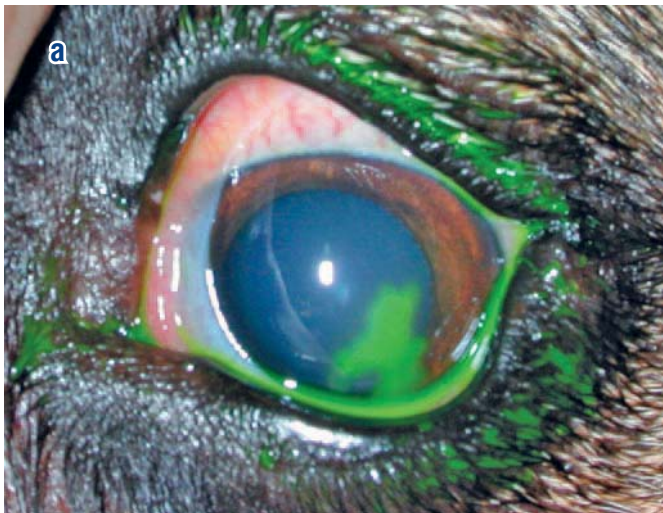


Рис. 5. Ландкартообразный язвенный кератит — патогномичный признак герпетической инфекции: а — у собаки-метиса 3 лет, б — у собаки породы французский бульдог 11 лет, с — у собаки породы французский бульдог 5 лет (необходима дифференциальная диагностика от хронической незаживающей язвы роговицы)

Fig. 5. Landcartoid ulcerative keratitis is a pathognomonic sign of herpetic infection: a — in a 3-year-old mixed breed dog, b — in a 11-year-old French bulldog, c — in a 5-year-old French bulldog (differential diagnosis from a chronic non-healing corneal ulcer is necessary)

Когда дендритные язвы сливаются, формируются *географические язвы роговицы*, клинически они похожи на такие же язвы роговицы у кошек. Географические язвы роговицы у собак на фоне Саhv-1 встречаются редко [23] (рис. 5 а, б, с).

Неязвенный кератит при Саhv-1 встречается редко. Хотя Саhv-1 и обнаруживается в образцах роговицы собак с неязвенным, это клиническое поражение может представлять просто стадию разрешения активной эпителиальной вирусной инфекции. Предполагают, что такой кератит может развиваться вследствие прямого внедрения вируса в строму роговицы или как иммунообусловленная реакция (по типу стромального кератита при FHV-1 у кошек) (рис. 6) [23]. Учитывая вышесказанное, доказать этиологическую роль Саhv-1 при неязвенном кератите весьма сложно!

Клинические признаки включают в себя кольцевидную перилимбальную васкуляризацию стромы роговицы; мультифокальные эпителиальные и субэпителиальные лейкоцитарные инфильтраты в лимбальной и парацентральной зоне роговицы; миоз.

ПРИМЕЧАНИЕ. Миоз часто встречается при язвенном и неязвенном кератите, вызванном Саhv-1. При этом обычно другие клинические признаки увеита, такие как эффект Тиндаля, снижение внутриглазного давления и выпот фибрина в переднюю камеру, отсутствуют. Предполагают, что в данных случаях миоз обусловлен легкой формой нейронно-опосредованного аксонального рефлекторного увеита [23] (рис. 7).

Блефарит, связанный с инфекцией Саhv-1, может быть очаговым или диффузным. При очаговом поражении чаще всего поражается нижнее веко.

Механизм развития блефарита при инфекции Саhv-1 в настоящее время неясен. Заболевание



Рис. 6. Стромальный кератит, эпителиальная язва роговицы и снижение слезопродукции у собаки породы йоркширский терьер 7 лет. В данном случае герпесвирусная инфекция может являться одним из этиологических факторов

Fig. 6. Stromal keratitis, corneal epithelial ulceration, and decreased tear production in a 7-year-old Yorkshire Terrier dog. In this case, herpesvirus infection may be one of the etiological factors



Рис. 7. Ландкартообразный язвенный кератит и острый иридоциклит у собаки породы мопс в возрасте 2 лет. Необходимо дифференциальная диагностика от травмы и хронической незаживающей язвы роговицы

Fig. 7. Landcartoid ulcerative keratitis and acute iridocyclitis in a 2-year-old pug dog. Differential diagnosis from trauma and chronic non-healing corneal ulcer is necessary

может быть результатом как прямой инфекции клеток кожного эпителия века (аналогичной дерматиту *CaHV-1*, который может проявляться на других участках тела животного), так и косвенных механизмов, связанных с первичным заболеванием роговицы или конъюнктивы. Поражения кожи века могут развиваться вследствие расчесывания при окулярном дискомфорте, слезотечении и вторичном бактериальном дерматите, или как реакция гиперчувствительности к местным офтальмологическим препаратам.

Клинические признаки герпетического блефарита неспецифичны и включают: локальную эритему, отек кожи века, экссудацию, образование корочек и изъязвлений, локальную алопецию.

Диагностика (методы)

Диагностика *CaHV-1* должна быть комплексной.

Анамнез. При сборе анамнеза необходимо выяснить следующее: не подвергалось ли животное стрессу, или иммуносупрессии (применение ГКС и цитостатиков, лучевой терапии), не страдает ли хроническими заболеваниями, репродуктивным бесплодием, рецидивирующими поражениями верхних дыхательных путей или периодическим окулярным дискомфортом [11].

Общее обследование. При данном обследовании необходимо исключить сахарный диабет, гипотиреоз, иммуноопосредованную тромбоцитопению, лимфому и другие системные заболевания.

Офтальмологическое обследование. Стандартное офтальмологическое обследование сопряжено с обязательным применением витальных красителей (флуоресцеина и розового бенгальского для выявления дефектов роговичного эпителия и лиссаминового зеленого для контрастирования изъязвлений конъюнктивы) [28].

Выявление патогномичных признаков герпесвирусной инфекции

Лабораторные исследования. Собаки, имеющие клинические признаки патологии со стороны репродуктивной системы, верхних дыхательных путей или глаз, выделяют вирус через слизистые оболочки пораженных органов; образцы выделений можно взять на анализ [11].

Диагноз инфекции *CaHV-1* при поражении роговицы, конъюнктивы или века может быть подтвержден после исследования соответствующего материала количественным ПЦР-анализом в реальном времени. Данный метод является наиболее предпочтительным для диагностики *CaHV-1*, так как позволяет выявить наличие вируса даже в латентной фазе [23].

ВАЖНО! Отрицательный результат ПЦР не гарантирует отсутствие окулярной *CaHV-1* инфекции, так как вирус может быть разрушен нейтрализующими антителами слезной жидкости. Указано, что при экспериментально вызванном (системное применение максимальных иммуносупрессивных доз преднизолона) рецидиве окулярного герпеса, ПЦР была положительной только у 50 % собак, тогда как титр нейтрализующих антител в сыворотке крови у всех собак возрос в 4 раза [16].

Подтвердить инфекцию *CaHV-1* можно путем выделения вируса, электронной микроскопией или с помощью иммунологического метода обнаружения антигенов, такого как иммунофлуоресцентный анализ антител; однако данные методы практически не используют в рутинной практике.

Серологическое тестирование может быть недостаточно информативным, поскольку вирус имеет низкую иммуногенность. Установлено что *после того, как собака подверглась воздействию CaHV-1, титры антител быстро растут и достигают максимума к 21-му дню, а затем падают в течение 4...8 недель и, по оценкам, определяются не более чем через 60 дней после первичного инфицирования или реактивации вируса, хотя низкие титры, как сообщается, сохраняются от 8 месяцев до 2 лет* [22].

Титры антител к *CaHV-1* низкие, колеблются от 1:2 до 1:32. Любой титр, превышающий 1:2, считается диагностически значимым, особенно когда он связан с характерными клиническими признаками. При отсутствии клинических признаков серопозитивный результат является надежным признаком только контакта с инфицированным животным, хотя можно предположить и латентное состояние [29].

Лечение

Для лечения собак с *CaHV-1* мы используем противовирусные препараты системного и местного действия, антибактериальные, противоаллергические средства, а также корнеопротекторы.

Противовирусные препараты для системного применения. Механизм действия, клиническая эффективность и токсические эффекты фамцикловира, показанного для применения у кошек при FHV-1,

у собак на данный момент достоверно не изучены. Хотя можно предположить, что этот препарат у собак будет иметь большую биодоступность в связи с высоким уровнем печеночной альдегидоксидазы (49 % от уровня человека) — ключевого фермента в цикле превращения фамцикловира в активную форму — пенцикловир [31].

На данный момент единственным зарегистрированным средством для лечения животных, обладающим противовирусным действием, является препарат **форвет** (раствор для инъекций и глазные капли). В качестве ДВ он содержит гексозный гликозид, экстрагируемый из побегов растения *Solanum tuberosum*, в медицине человека данный лекарственный препарат выпускается под названием Панавир. Основной механизм противовирусного действия связан со способностью препарата подавлять синтез сверх ранних и ранних белков вируса герпеса [1]. In vitro препарат эффективно подавляет вирус-индуцированное цитопатическое действие в культурах клеток, зараженных герпесвирусом, а также проявляет выраженное вирулицидное действие [8].

Помимо противовирусного эффекта форвет обладает иммуотропным действием. Доказана его митогенная активность в отношении иммунокомпетентных клеток. Препарат оказывает интерферогенное действие за счет увеличения продукции лейкоцитами альфа и гамма интерферонов [3].

Выраженный клинический эффект при применении форвета реализуется благодаря комплексному механизму действия препарата:

- препятствует адгезии вируса на клетке;
- ингибирует пенетрацию вируса в клетку;
- нарушает транскрипцию и репликацию ДНК;
- препятствует раскрытию вирусного капсида;
- нарушает процесс сборки вирусных частиц;
- нарушает синтез капсидных белков

Препарат назначают внутривенно или подкожно в дозе 1 мл/5 кг массы тела животного 1 раз в сутки в течение 7...10 дней подряд.

ПРИМЕЧАНИЕ. По нашим наблюдениям, более выраженный клинический эффект при лечении собак и кошек, пораженных герпесвирусом, мы получаем при внутривенном применении препарата.

Глазные капли форвет мы назначаем для инстилляций в конъюнктивальную полость 4...8 раз в день в зависимости от тяжести заболевания.

ДВ **полиферрина-А** — лактоферрин. Это железосвязывающий гликопротеид из семейства белков трансферринов [9]. Препарат содержит бычий лактоферрин — наиболее эффективный вирусный ингибитор среди трансферринов [10].

Лактоферрин всегда присутствует на слизистых оболочках, в биологических жидкостях организма, в частности в слезе. Синтезируется в экзокринных железах, а также в нейтрофилах, в которых накапливается и транспортируется к воспалительному очагу [9]. Лактоферрин играет ключевую роль в системе врожденного иммунитета организма [32] и является одним из ключевых факторов защиты организма против широкого спектра патогенов (бактерий, вирусов, грибов, простейших) [32].

Противовирусный механизм действия полиферрина реализован благодаря тому, что лактоферрин препятствует внедрению герпесвируса в клетку, связываясь с глюкозаминогликанами и хондроитином клеточной мембраны, конкурируя с вирусными частицами [25].

Доказано, что лактоферрин ингибирует связывание FHV-1 с клеточной поверхностью культуры клеток кошачьей почки Кренделла-Риза. Обработка клеток лактоферрином до или во время вирусной адсорбции ингибирует репликацию вируса на 91 %. Установлено, что лактоферрин не обладает цитотоксическим действием на культуру клеток [10].

Иммунорегуляторное действие лактоферрина обусловлено его способностью активировать Т-лимфоциты [32]. Кроме того, лактоферрин оказывает противовоспалительный эффект, ингибируя синтез провоспалительных факторов [32], защищает клетки от воздействия свободных радикалов, связывая свободное железо в очаге воспаления [32]; снижает разрушение клеток при аллергических и воспалительных процессах, ингибируя триптазу и химазу [32].

Полиферрин-А (раствор лактоферрина) мы назначаем внутривенно и подкожно в дозе 1 мл на животное массой тела от 1 до 50 кг, 1 раз в сутки, курс лечения 1...5 дней.



Полиферрин-А — раствор для инъекций 1 мл, содержит белок Лактоферрин (ЛФ), 10 мг ЛФ/мл. Производитель ООО «Ветбиохим», г. Москва. Инструкцией предусмотрено внутривенное, подкожное введение, а также применение в составе глазных, ушных капель, мази.

Применение — кератопротектор, воспаление различной этиологии, вирусные и бактериальные инфекции, иммуномодулятор.

Оптом препарат реализует в России и за рубежом ООО «ТД ПРОСТОР».
Тел.: 8(800)-777-9816, +7(495) 640-16-58, e-mail: kev@td-prostore.ru

Более подробно о препарате ПОЛИФЕРРИН-А на сайте: <https://www.lactobio.ru/poliferin-a>

Полиферрин-А мы также используем в виде инстилляций в конъюнктивальную полость. Для этого к 1 мл препарата добавляем 5...7 мл 0,9%-го раствора натрия хлорида. Кратность инстилляций варьируется от 4 до 10 раз в сутки в зависимости от тяжести заболевания.

Циклоферон стимулирует продукцию альфа-, бета- и гамма-интерферонов (до 60...80 ЕД/мл и выше) лейкоцитами, макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, эпителиальными клетками, а также тканями селезенки, печени, легких, мозга. Проникает в цитоплазму и ядерные структуры, индуцирует синтез «ранних» интерферонов; активизирует Т-лимфоциты и естественные киллерные клетки, нормализует баланс между субпопуляциями Т-хелперов и Т-супрессоров; способствует коррекции иммунного статуса при иммунодефицитных состояниях различного генеза.

Мы используем циклоферон в таблетированной и инъекционной формах, в дозе 15...25 мг/кг. Препарат назначаем 1 раз в день по следующей схеме: 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 10-й, 12-й, 14-й, 16-й, 18-й день (<https://findpatent.ru/patent/205/2052264.html>).

Ронколейкин (интерлейкин-2) (далее — ИЛ-2) играет роль центрального регуляторного цитокина, который определяет тип и длительность иммунного ответа за счет контроля пролиферации, дифференцировки и выживаемости клеток-мишеней.

Устранение дефицита эндогенного ИЛ-2 приводит к повышению следующих функций:

- распознаванию антигенов;
- пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток;
- продукции клетками цитокинов (в том числе интерферонов);
- цитолитической активности моноцитов, натуральных и специфических киллеров;
- функциональной активности гранулоцитов;
- продукции антител;
- активации репарации и регенерации тканей.

Ронколейкин мы назначаем в дозе 5000 МЕ/кг, всего 3 инъекции, с интервалом 24 ч.

Таким образом, в качестве базового системного противовирусного препарата мы назначаем форвет, а при тяжелом течении комбинируем его с полиферрином А, ронколейкином или циклофероном.

Лекарственные средства для топического применения. Среди них нужно назвать следующие средства.

Антибактериальные препараты (антисептики, антибиотики) мы назначаем, чтобы предотвратить инфицирование поврежденной конъюнктивы вторичной неспецифической микрофлорой.

Препараты, обладающие виростатической и иммуностимулирующей активностью, помимо вышеописанных форвета и полиферрина А, включают в себя глазные капли, используемые в медицине человека, — полудан и актипол М

Противоаллергические препараты мы назначаем как вспомогательное средство для снижения признаков воспалительной реакции (отека и гиперемии). Мы предпочитаем назначать препараты

кромогликоевой кислоты, такие как лекролин, кромогексал и др., поскольку данная группа препаратов в ветеринарной офтальмологии показывает наилучший клинический эффект по сравнению с другими группами противоаллергических препаратов для топического применения.

Глазные капли на основе олопатодин — опатанол и кетотифена — задитен в ветеринарной практике имеют менее выраженный клинический эффект, чем при лечении людей.

Корнеопротекторы включают в себя глазные капли на основе полисульфатированных ГАГ.

Сульфатированные ГАГ входят в состав межклеточного вещества вместе с волокнами коллагена, эластина и гликопротеинами, а также являются структурными компонентами клетки, клеточных мембран и гликокаликса.

Сульфатированные ГАГ, введенные экзогенно в зону повреждения тканей глаза, модулируют репаративные процессы, снижая воспаление и ускоряя заживление без избыточного рубцевания [7].

Мы в своей практике используем следующие глазные капли и гели на основе с ГАГ:

- балларпан — 0,01%-й раствор комплекса хондроитин-4,6-сульфата и кератансульфата;
- балларпан Н — 0,01%-й раствор комплекса хондроитин-4,6-сульфата и кератансульфата с гипромелозой 0,3 % (гелевый препарат, сохраняется на поверхности роговицы до 90 мин);
- хилопарин комод — 0,1%-й натрия гиалуроната (натриевая соль гиалуроновои кислоты) и 1300 МЕ гепарин натрия/мл;
- рикаверигель — гелевый препарат на водной основе, содержащий 0,05 % хондроитина сульфата, 0,2 % гиалуроновои кислоты и 3,75 % декспантенола.

В базовую схему терапии при герпетическом конъюнктивите или язвенном кератите мы включаем для **системного применения**: противовирусный препарат форвет; при язвенном кератите дополнительно назначаем полиферрин А, ронколейкин или циклоферон; при иридоциклите или выраженных воспалительных явлениях со стороны век, конъюнктивы и роговицы назначаем один из препаратов НПВС, как правило, на 3 дня; для **местного применения**: одни из антибактериальных глазных капель (тобрекс, ирис, флоксал, бактавит и др.); при низкой опасности инфицирования вторичной микрофлорой — раствор полиферрина А (1:3...1:7); противовирусные глазные капли форвет; один из корнеопротекторов (хилопарин-комод, балларпан или рикаверигель). Минимальный интервал между применением препаратов должен составлять не менее 10 мин. Кратность применения данного комплекса 6-8 раз в день до полного купирования воспалительных признаков и полной эпителизации роговицы.

ВАЖНО! Собаки, перенесшие герпетический язвенный или стромальный кератит, нуждаются в поддерживающей топической терапии, сроком от нескольких недель до нескольких месяцев. Пример

назначения: полиферрин А (раствор 1:5), хилопаринкомод. Кратность применения 3...4 раза в сутки

Для лечения собак со стромальным кератитом помимо противовирусных средств мы используем топические формы НПВС и ГКС. Однако данные препараты необходимо назначать с большой осторожностью и в полной уверенности, что стромальный кератит не сопровождается активным вирусным процессом и является вторичной иммуноопосредованной реакцией.

Исход заболевания

У иммунокомпетентных взрослых собак обычно исходом окулярной формы герпетической инфекции является клиническое выздоровление и переход вируса в латентную стадию.

В некоторых случаях после перенесенного активного вирусного кератита у собак может развиваться так называемые метагерпетические заболевания роговицы как результат постоянного структурного повреждения глаза. Метагерпетические заболевания глаза обусловлены такими патологическими изменениями, как дефицит лимбальных стволовых клеток, нейротрофический кератит, конъюнктивализация роговицы, ослабление суббазального нервного сплетения, изменение морфологии стромы роговицы. Все эти патологии могут приводить к снижению прозрачности роговицы [23].

Профилактика

Профилактические меры включают в себя: содержание новой собаки в карантине при введении ее в питомник; изоляцию беременных самок во время пика восприимчивости (за 3 недели до родов и через 3 недели после них) [29]. В неблагополучных питомниках рекомендовано проводить вакцинацию. Вакцинация показана самкам во время беременности для индуцирования повышения уровня нейтрализующих антител материнской сыворотки. Вакцина эффективна и в защите щенков [30].

Конфликт интересов

Автор статьи не имеет финансовых или личных отношений с другими лицами или организациями, которые могли бы повлиять на достоверность или содержание этой работы.

Библиография

1. Климова, Р.Р. Действие препарата Панавир на синтез белков вируса простого герпеса 1 и 2 типа в культуре клеток / Р.Р. Климова, А.А. Куш, Н.Е. Федорова, А.А. Литвин // Антибиотики и Химиотерапия — Москва, 2009. — Т. 54. — № 3-4. — С. 18-20.
2. Коваленко, А.Л. Лекарственное средство для лечения вирусных заболеваний у животных / А.Л. Коваленко, Л.Е. Алексеева, Н.П. Чижов, М.А. Борисова, Р.А. Купчинский // Патент 205/2052264. А61К31/33 — гетероциклические соединения. Режим доступа: <https://findpatent.ru/patent/205/2052264.html>
3. Куш, А.А. Действия препарата «Панавир». синтез белков вируса простого герпеса 1 и 2 типа в клетках, зараженных in vitro / А.А. Куш // Отчет НИИ Вирусологии РАМН. — 2009. — С. 18-20.
4. Моисеев, А.Н. Ронколейкин цитокиновая регуляция иммунного статуса животных / А.Н. Моисеев, П.И. Барышников // Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные. — 2013. — № 2. — С. 34-35.
5. Моисеев, А.Н. Инфекционные заболевания: влияние Ронколейкина на неспецифические факторы иммунитета / А.Н. Моисеев, Е.Д. Сахарова,

- M.B. Островский, А.В. Степанов, Г.В. Цикаришвили, Н.В. Пак // Ветеринарный доктор. — 2009. — № 8. — С. 15-16.
6. Никитина, Т.Н. Стимуляция иммунного ответа препаратами цитокинов и их стандартизация / Т.Н. Никитина: дис... кан. мед. наук (дата защиты 17.07.2010). — Москва: КопиМастер, 2010. — 183 с.
7. Тахчиди, Е.Х. Применение сульфатированных гликозаминогликанов в офтальмологии / Е.Х. Тахчиди, К.С. Горбунова // ВЕСТНИК ОГУ. — 2012. — № 12 (148) — С. 201-204.
8. Щепеткина, С.В. Оценка эффективности препарата «Форвет»® в комплексной терапии инфекционного ринотрахеита кошек / С.В. Щепеткина, О.А. Ришко, В.И. Матвеева, А.В. Киселев, Н.С. Лахова // Российский ветеринарный журнал. — 2020. — №3. — С. 20-26. ID: 42636277 DOI: 10.32416/2500-4379-2020-3-20-27.
9. Baker, E.N. Lactoferrin: a unique multifunctional protein / E.N. Baker // Cellular and Molecular Life Sciences. — 2005. — № 62. — pp. 2529-2930. DOI:10.1007/s00018-005-5366-y.
10. Beaumont, S. Effects of bovine lactoferrin on in vitro replication of feline herpesvirus / Beaumont S., D. Maggs, H. Clarke // Veterinary ophthalmology. — 2003. — № 6 (3). — pp. 245-250. DOI:10.1046/j.1463-5224.2003.00301.x.
11. Drechsler, Y. Canine Herpesvirus / Y. Drechsler, In book: Clinical Small Animal Internal Medicine Volume II, First Edition. Edited by David S. Bruyette.: John Wiley & Sons, Inc., 2020. — Ch. 81. — pp. 855-856.
12. England, C.W. Infertility in the Bitch and Queen / C.W. England. In book: Veterinary Reproduction and Obstetrics (Tenth Edition). Editor(s): David E. Noakes, Timothy J. Parkinson, Gary C.W. England, 2019. — Ch. 33. — pp. 593-612. DOI: 10.1016/B978-0-7020-7233-8.00033-1.
13. Gaskell, R. Herpesviruses of carnivores. / R. Gaskell, K. Willoughby // Veterinary Microbiology. — 1999. — No. 69 (1-2). — pp. 73-88. PMID: 10515274. DOI:10.1016/s0378-1135(99)00092-9.
14. Gervais, K.J. Acute primary canine herpesvirus-1 dendritic ulcerative keratitis in an adult dog / K.J. Gervais, Pirie C.G., Ledbetter E.C., Pizzirani S. // Veterinary ophthalmology. — 2011. — No. 15 (2). — pp. 133-138. DOI:10.1111/j.1463-5224.2011.00952.x.
15. Harman, R.M. Establishment and characterization of an air-liquid canine corneal organ culture model to study acute herpes keratitis / R.M. Harman, L. Bussche, E.C. Ledbetter, G.R. Van de Walle // Journal of virology — 2014. — No. 88(23). — pp. 13669-13677. DOI: 10.1128/JVI.02135-14.
16. Hendrix, D. Diseases and Surgery of the Canine Conjunctiva and Nictitating Membrane / D. Hendrix. In Veterinary Ophthalmology, Fifth Edition. Edited by Kirk N. Gelatt, Brian C. Gilger, and Thomas J. Kern, 2013. — Ch. 17. — pp. 946-947.
17. Krogenæs, A. A serologic study of canine herpes virus-1 infection in the Norwegian adult dog population / A. Krogenæs, V. Rootwelt, S. Larsen, E.K. Sjøberg, B. Akselsen, N.M. Skår, A. Lund // Theriogenology. — 2012. — No. 78(1). — pp. 153-158. DOI:10.1016/j.theriogenology.2012.01.031.
18. Larsen, R.W. Prevalence of canid herpesvirus-1 infection in stillborn and dead neonatal puppies in Denmark / R.W. Larsen, M. Kiupel, H.J. Balzer, J.S. Agerholm // Acta Veterinaria Scandinavica. — 2015. — No. 57(1). — pp. 1. DOI: 10.1186/s13028-014-0092-9. PMID: 25567292; PMCID: PMC4296690.
19. Ledbetter, E.C. Corneal ulceration associated with naturally occurring canine herpesvirus-1 infection in two adult dogs / E.C. Ledbetter, R.C. Riis, T.J. Kern, N.J. Haley, S.J. Schatzberg // Journal of the American Veterinary Medical Association. — 2006. — No. 229(3). — pp. 376-384. DOI:10.2460/javma.229.3.376.
20. Ledbetter, E.C. Frequency of spontaneous canine herpesvirus-1 reactivation and ocular viral shedding in latently infected dogs and canine herpesvirus-1 reactivation and ocular viral shedding induced by topical administration of cyclosporine and systemic administration of corticosteroids / E.C. Ledbetter, E.C. da Silva, S.G. Kim, E.J. Dubovi, W.S. Schwark // American Journal of Veterinary Research. — 2012. — No. 73(7). — pp. 1079-1084. DOI:10.2460/ajvr.73.7.1079.
21. Ledbetter, E.C. Outbreak of ocular disease associated with naturally-acquired canine herpesvirus-1 infection in a closed domestic dog colony / E.C. Ledbetter, S.G. Kim, E.J. Dubovi // Veterinary Ophthalmology. — 2009. — No. 12(4). — pp. 242-247. DOI:10.1111/j.1463-5224.2009.00709.x.
22. Ledbetter, E.C. The effect of topical ocular corticosteroid administration in dogs with experimentally induced latent canine herpesvirus-1 infection / E.C. Ledbetter, N.C. Kice, R.B. Matusow, E.J. Dubovi, S.G. Kim // Experimental Eye Research. — 2010. — No. 90(6). — pp. 711-717. DOI:10.1016/j.exer.2010.03.001.
23. Ledbetter, E.C. Canine herpesvirus-1 ocular diseases of mature dogs / E.C. Ledbetter // New Zealand veterinary journal. — 2013. — No. 61 (4). — pp. 193-201. DOI:10.1080/00480169.2013.768151.
24. Ledbetter, E. Virologic survey of dogs with naturally acquired idiopathic conjunctivitis / E. Ledbetter, W. Hornbuckle, E. Dubovi // Journal of the American Veterinary Medical Association. — 2009. — No. 235. — pp. 954-959. DOI:10.2460/javma.235.8.954.

25. Legrand, D. Lactoferrin as a modulator of immune and inflammatory processes / D. Legrand, E. Ellass, M. Carpentier // *Cellular and Molecular Life Sciences*. — 2005. — 62. — pp. 2549-2559. DOI:10.1007/s00018-005-5370-2.
26. Losurdo, M. Long-term shedding of Canine alphaherpesvirus 1 in naturally infected newborn pups / M. Losurdo, G. Dowgier, M.S. Lucente, M. Cinone, M. Camero, M.L. Colaiani, G. Passantino, G. Ventriglia, D. Buonavoglia, N. Decaro // *Research in Veterinary Science*. — 2018. — No. 119. — pp. 244-246. DOI:10.1016/j.rvsc.2018.07.001. PMID: 30005400; PMCID: PMC7172181.
27. Maes, R. Felid herpesvirus type 1 infection in cats: a natural host model for alphaherpesvirus pathogenesis / R. Maes // *ISRN Veterinary Science*. — 2012. — 495830 — pp. 1-14. DOI:10.5402/2012/495830. PMID: 23762586; PMCID: PMC3671728.
28. Mundy, P. Effects of cyclophosphamide myelosuppression in adult dogs with latent canine herpesvirus-1 infection. / P. Mundy, E. Silva, E. Ledbetter // *Veterinary microbiology*. — 2012. — No. 159 (1-2). — pp. 230-235. DOI:10.1016/j.vetmic.2012.03.019.
29. Morresey, P.R. Reproductive Effects of Canine Herpesvirus / Morresey P.R. // *Compendium continuing education for veterinarians*. — 2004. — Vol. 26. — No 10. — pp. 804-811.
30. Rota, A. Seroprevalence of Canine Herpesvirus-1 in Breeding Dogs with or Without Vaccination in Northwest Italy / A. Rota, A. Dogliero, T. Biossa, M. Messina, P. Pregel, L. Masoero // *Animals*. — 2020. — No.10 (7). — pp. 1116-1125. DOI:10.1116.10.3390/ani10071116.
31. Thomasy, S.M. A review of antiviral drugs and other compounds with activity against feline herpesvirus type 1 / S.M. Thomasy, D.J. Maggs // *Veterinary ophthalmology*. — 2016. — No. 19 (Suppl S1). — pp. 119-130. DOI: 10.1111/vop.12375.
32. Ward, P.P. The multifunctionality of lactoferrin: a critical review / P.P. Ward, E. Paz, O.M. Conneely // *Cellular and Molecular Life Sciences*. — 2005. — 62. — pp. 2540-2548. DOI:10.1007/s00018-005-5369-8.
12. England C.W., *Infertility in the Bitch and Queen*, In book: *Veterinary Reproduction and Obstetrics* (Tenth Edition). Editor(s): David E. Noakes, Timothy J. Parkinson, Gary C.W. England, 2019, Ch. 33, pp. 593-612. ISBN 9780702072338 DOI: 10.1016/B978-0-7020-7233-8.00033-1.
13. Gaskell R., Willoughby K., Herpesviruses of carnivores, *Veterinary Microbiology*, 1999, No. 69 (1-2), pp. 73-88. PMID: 10515274. DOI: 10.1016/s0378-1135(99)00092-9.
14. Gervais K.J., Pirie C.G., Ledbetter E.C., Pizzirani S., Acute primary canine herpesvirus-1 dendritic ulcerative keratitis in an adult dog, *Veterinary ophthalmology*, 2011, No. 15 (2), pp. 133-138. DOI:10.1111/j.1463-5224.2011.00952.x.
15. Harman, R.M., Bussche, L., Ledbetter, E.C., Van de Walle, G.R., Establishment and characterization of an air-liquid canine corneal organ culture model to study acute herpes keratitis, *Journal of virology*, 2014, No. 88(23), pp. 13669-13677. DOI: 10.1128/JVI.02135-14.
16. Hendrix D., *Diseases and Surgery of the Canine Conjunctiva and Nictitating Membrane*, In, *Veterinary Ophthalmology*, Fifth Edition, Edited by Kirk N. Gelatt, Brian C. Gilger, and Thomas J. Kern, 2013, Ch. 17, pp. 946-947.
17. Krogenæs A., Rootwelt V., Larsen S., Sjøberg E.K., Akselsen B., Skår N.M., Lund A., A serologic study of canine herpes virus-1 infection in the Norwegian adult dog population, *Theriogenology*, 2012, No. 78(1), pp. 153-158. DOI:10.1016/j.theriogenology.2012.01.031.
18. Larsen R.W., Kiupel M., Balzer H.J., Agerholm J.S., Prevalence of canid herpesvirus-1 infection in stillborn and dead neonatal puppies in Denmark, *Acta Veterinaria Scandinavica*, 2015, No. 57(1), pp. 1. DOI: 10.1186/s13028-014-0092-9. PMID: 25567292; PMCID: PMC4296690.
19. Ledbetter E.C., Riis R.C., Kern T.J., Haley N.J., Schatzberg S.J., Corneal ulceration associated with naturally occurring canine herpesvirus-1 infection in two adult dogs, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2006, No. 229(3), pp. 376-384. DOI:10.2460/javma.229.3.376.
20. Ledbetter E.C., da Silva E.C., Kim S.G., Dubovi E.J., Schwark W.S., Frequency of spontaneous canine herpesvirus-1 reactivation and ocular viral shedding in latently infected dogs and canine herpesvirus-1 reactivation and ocular viral shedding induced by topical administration of cyclosporine and systemic administration of corticosteroids, *American Journal of Veterinary Research*, 2012, No. 73(7), pp. 1079-1084. DOI:10.2460/ajvr.73.7.1079.
21. Ledbetter E.C., Kim S.G., Dubovi E.J., Outbreak of ocular disease associated with naturally-acquired canine herpesvirus-1 infection in a closed domestic dog colony, *Veterinary Ophthalmology*, 2009, № 12(4), pp. 242-247. DOI:10.1111/j.1463-5224.2009.00709.x.
22. Ledbetter E.C., Kice N.C., Matusow R.B., Dubovi E.J., Kim S.G., The effect of topical ocular corticosteroid administration in dogs with experimentally induced latent canine herpesvirus-1 infection, *Experimental Eye Research*, 2010, No. 90(6), pp. 711-717. DOI:10.1016/j.exer.2010.03.001.
23. Ledbetter E.C., Canine herpesvirus-1 ocular diseases of mature dogs, *New Zealand veterinary journal*, 2013, No. 61 (4), pp. 193-201. DOI:10.1080/00480169.2013.768151.
24. Ledbetter E., Hornbuckle W., Dubovi E., Virologic survey of dogs with naturally acquired idiopathic conjunctivitis, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2009, No. 235, pp. 954-959. DOI:10.2460/javma.235.8.954.
25. Legrand D., Ellass E., Carpentier M., Lactoferrin as a modulator of immune and inflammatory processes, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2005, No. 62, pp. 2549-2559. DOI:10.1007/s00018-005-5370-2.
26. Losurdo M., Dowgier G., Lucente M.S., Cinone M., Camero M., Colaiani M.L., Passantino G., Ventriglia G., Buonavoglia D., Decaro N., Long-term shedding of Canine alphaherpesvirus 1 in naturally infected newborn pups, *Research in Veterinary Science*, 2018, No. 119, pp. 244-246. DOI:10.1016/j.rvsc.2018.07.001. PMID: 30005400; PMCID: PMC7172181.
27. Maes R., Felid herpesvirus type 1 infection in cats: a natural host model for alphaherpesvirus pathogenesis, *ISRN Veterinary Science*, 2012, 495830, pp. 1-14. DOI:10.5402/2012/495830. PMID: 23762586; PMCID: PMC3671728.
28. Mundy P., Silva E., Ledbetter E., Effects of cyclophosphamide myelosuppression in adult dogs with latent canine herpesvirus-1 infection, *Veterinary microbiology*, 2012, No. 159 (1-2), pp. 230-235. DOI:10.1016/j.vetmic.2012.03.019.
29. Morresey P.R., Reproductive Effects of Canine Herpesvirus, *Compendium continuing education for veterinarians*, 2004, Vol. 26, No. 10, pp. 804-811.
30. Rota A., Dogliero A., Biossa T., Messina M., Pregel P., Masoero L., Seroprevalence of Canine Herpesvirus-1 in Breeding Dogs with or Without Vaccination in Northwest Italy, *Animals*, 2020, No. 10 (7), pp. 1116-1125. DOI:10.1116.10.3390/ani10071116.
31. Thomasy S.M., Maggs D.J. A review of antiviral drugs and other compounds with activity against feline herpesvirus type 1, *Veterinary ophthalmology*, 2016, No. 19 (Suppl S1), pp. 119-130. DOI: 10.1111/vop.12375
32. Ward P.P., Paz E., Conneely O.M., The multifunctionality of lactoferrin: a critical review, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2005, No. 62, pp. 2540-2548. DOI:10.1007/s00018-005-5369-8.