

Для цитирования: Савойская, С.Л. Применение Фоспренила в составе комплексной терапии хронической коронавирусной инфекции кошек, осложненной токсоплазмозом / С.Л. Савойская, А.В. Санин, И.В. Огородникова, Т.Н. Кожевникова, А.Н. Наровлянский, А.В. Пронин // Российский ветеринарный журнал. — 2022. — № 3–4. — С. 19–25. DOI: 10.32416/2500-4379-2022-3-4-19-25
 УДК 619: 578.835: 616.993.192: 615
 DOI 10.32416/2500-4379-2022-3-4-19-25
 For citation: Savoykskaya S.L., Sanin A.V., Ogorodnikova I.V., Kozhevnikova T.N., Narovlyanskiy A.N., Pronin A.V., Phosprenyl usage as part of the complex therapy of feline chronic coronavirus infection complicated by toxoplasmosis, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal), 2022, No. 3–4, pp. 19–25. DOI: 10.32416/2500-4379-2022-3-4-19-25
 RAR

Применение Фоспренила в составе комплексной терапии хронической коронавирусной инфекции кошек, осложненной токсоплазмозом

С.Л. Савойская^{1,2}, кандидат ветеринарных наук, ст. научный сотрудник лаб. клеточного иммунитета,
А.В. Санин¹, доктор биологических наук, профессор, зав. лаб. клеточного иммунитета ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (saninalex@inbox.ru),
И.В. Огородникова², ветеринарный врач,
Т.Н. Кожевникова¹, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаб. клеточного иммунитета ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи (tatiana140663@gmail.com),
А.Н. Наровлянский¹, доктор биологических наук, профессор, зав. лаб. цитокинов ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (narovi@yandex.ru),
А.В. Пронин¹, доктор биологических наук, профессор, зам. директора по научной работе ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России (proninalex@yandex.ru),

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (123098, РФ, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18).

² Ветеринарная клиника «Хатико» (123182, РФ, г. Москва, ул. Авиационная, д. 70, корп. 1).

Кошачий энтеропатогенный коронавирус (*Feline enteric coronavirus — FECV*) поражает энтероциты и вызывает у кошек (в основном, заболевают молодые животные) воспаление слизистой оболочки кишечника, вследствие чего развивается диарея. У взрослых особей инфекция, как правило, бессимптомная, однако постоянная циркуляция FECV в популяции кошек увеличивает вероятность мутации, в результате которой примерно у 5...10 % инфицированных кошек появляется вирулентный штамм вируса, вызывающего кошачий инфекционный перитонит — FIP. Цель данного исследования состояла в изучении эффективности Фоспренила (ФП) — иммуномодулятора с противовирусной активностью (действующее вещество — полипренилфосфат натрия), при терапии хронической коронавирусной инфекции кошек, частично осложненной токсоплазмозом. Всего под наблюдением находилось 117 кошек, у 10 из которых был также выявлен токсоплазмоз. Диагноз подтверждали с помощью определения антител методами ИХА и ИФА, а также при посредстве УЗИ органов брюшной полости. Назначенное лечение: ФП per os по 1 мл 2 раза в день, курс 2...4 месяца; гамавит 1 раз в день, п/к, курс 10 дней, с повторением через 3 недели — 3...4 раза. В качестве симптоматической терапии использовали прежде всего препараты для улучшения состояния стула, при токсоплазмозе — фансидар. По окончании лечения у всех пациентов наблюдали исчезновение симптомов поражения желудочно-кишечного тракта. Если до начала терапии у большинства пациентов отмечали изменения, характерные для анемии (существенное снижение численности эритроцитов и уровня гемоглобина), то через 2...4 месяца показатели красного ростка гемопоэза полностью нормализовались. У пациентов с коронавирусной инфекцией, осложненной токсоплазмозом, при общем анализе крови выявляли анемию, а также увеличение количества нейтрофилов. В биохимическом профиле этих пациентов: повышение активности ферментов аспаратаминоотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ) на фоне гипербилирубинемии, что свидетельствует о большем поражении печени и снижении ее детоксикационной функции при течении заболевания, вызванном одновременно коронавирусом и токсоплазмами. По окончании терапии данные показатели полностью нормализовались. Таким образом, применение ФП в течение 2...4 месяцев позволяет сократить длительность заболевания коронавирусной инфекцией у кошек (в том числе осложненной токсоплазмозом), предупреждает ее обострение и летальный исход. Рекомендовано длительное использование ФП у кошек с хронической формой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: кошки, коронавирус, коронавирусная инфекция, токсоплазмоз, фоспренил, гамавит, анемия, терапия.

Phosprenyl usage as part of the complex therapy of feline chronic coronavirus infection complicated by toxoplasmosis

S.L. Savoykskaya^{1,2}, PhD in Vet Sc, senior research scientist, Cellular immunity lab.
A.V. Sanin¹, Grand PhD in Biology Sc., professor, head of the Cellular immunity lab. (saninalex@inbox.ru),
I.V. Ogorodnikova², veterinary doctor,
T.N. Kozhevnikova¹, Ph.D. in Medical Sc., researcher of the Cellular immunity lab. (tatiana140663@gmail.com),
A.N. Narovlyanskiy¹, Grand PhD in Biology Sc., professor, head of the Cytokines lab. (narovi@yandex.ru),
A.V. Pronin¹, Grand PhD in Biology Sc., professor, deputy director for science (proninalex@yandex.ru).

¹ National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation (ul. Gamaleya, 18, Moscow, RF, 123098).

² Hatiko Veterinary Clinic (h. 70, build. 1 ul. Aviacionnaya, Moscow, RF, 123182)

Feline enteric coronavirus (FECV) infects enterocytes and causes inflammation of the intestinal mucosa in young cats, resulting in diarrhea. In adult cats the infection is usually asymptomatic, but the constant circulation of FECV in the feline population increases the likelihood of mutation, as a result of which about 5-10% of infected cats develop a virulent strain of the virus that causes usually lethal feline infectious peritonitis — FIP. The purpose of this study was to study the effectiveness of Phosprenyl (PP), an immunomodulator with antiviral activity (active substance — polyphosphoryl phosphate), in the treatment of chronic coronavirus infection of cats, partially complicated by toxoplasmosis.

A total of 117 cats were under observation, 10 of which also had toxoplasmosis. The diagnosis was confirmed by the determination of antibodies by the methods of IHA and ELISA, as well as by ultrasound examination of the abdominal organs. Prescribed treatment: Phosprenyl per os, 1 ml, twice a day, course 2-4 months; Gamavit daily, s/c, course 10 days, with a repeated course after 3 weeks; 3-4 times. As symptomatic therapy, drugs were used primarily to improve the condition of the stool, with toxoplasmosis — Fansidar. At the end of treatment symptoms of gastrointestinal tract damage disappeared in all the patients. If before the start of therapy, the majority of patients demonstrated changes characteristic of anemia (a significant decrease in the number of red blood cells and hemoglobin levels), then after 2-4 months, the indices of erythropoiesis completely normalized. In patients with coronavirus infection complicated by toxoplasmosis, anemia was detected by CBC test, as well as an increase in the number of neutrophils. In the biochemical profile of these patients: increased activity of the enzymes aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) was found as well as hyperbilirubinemia, which indicates greater liver damage and a decrease in its detoxification function during the course of the disease caused simultaneously by coronavirus and toxoplasmas. At the end of therapy, these indices also returned to normal.

Thus, the use of Phosprenyl for 2-4 months reduces the duration of the disease of coronavirus infection in cats (including cases complicated by toxoplasmosis), prevents its exacerbation and possible fatal outcome. Long-term use of PP in cats with a chronic form of coronavirus infection is recommended.

Keywords: cats, coronavirus, phosprenyl, gamavit, gamapren, blood counts, anemia, therapy

Сокращения: АЛАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспаратаминотрансфераза, ИФА — иммуноферментный анализ, ИХА — иммунохроматографический анализ, п/к — подкожно, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РНК — рибонуклеиновая кислота, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФП — фоспренил, FECV — Feline enteric coronavirus (кошачий энтеропатогенный коронавирус), FIP — Feline infectious peritonitis (кошачий инфекционный перитонит), Hb — hemoglobin (гемоглобин), MCoV — murine coronavirus (коронавирус мышей), RBC — red blood cells (эритроциты), WBC — white blood cells (лейкоциты).

ское носительство вируса. Доказано, что постоянная циркуляция FECV в популяции кошек увеличивает вероятность мутации, в результате которой примерно у 5...10 % инфицированных кошек появляется вирулентный штамм вируса, вызывающего кошачий инфекционный перитонит — FIP [21]. Мутация гена, кодирующего S-белок, приводит к изменению тканевого тропизма [22], в результате чего вирус, ранее размножавшийся в энтероцитах, приобретает способность поражать моноциты и макрофаги, эффективно размножаться в них, что в конечном итоге приводит к тому, что вместо легкой кишечной формы заболевания, вызванного энтеротропным FECV, развивается диффузная высоколетальная форма заболевания, вызванная FIPV [27, 28].

Введение

Кошачий энтеропатогенный коронавирус (FECV) — РНК-содержащий, оболочечный альфакоронавирус 1-го типа, возбудитель широко распространенной и высококонтагиозной инфекции домашних кошек. Вирус поражает, прежде всего, зрелые эпителиальные клетки кишечника и вызывает у кошек (в основном, заболевают молодые животные) воспаление слизистой оболочки кишечника, вследствие чего развивается диарея. У взрослых кошек инфекция обычно протекает бессимптомно, однако они могут выделять вирус с фекалиями и таким образом служить постоянным источником инфекции для своих сородичей [31]. У котят, не защищенных материнскими антителами, FECV может вызывать тяжелый катаральный или геморрагический энтерит [36]. FECV широко распространен в питомниках, где до 80 % животных серопозитивны, в то время как в домашних хозяйствах инфицировано от 10 до 50 % кошек [25]. У переболевших животных развивается иммунитет, однако отмечено и хрониче-

Цель исследования

Изучить эффективность Фоспренила (ФП) — иммуномодулятора с противовирусной активностью (действующее вещество — полифосфорилфосфат натрия) при терапии хронической коронавирусной инфекции кошек, частично осложненной токсоплазмозом. Ранее было показано, что ФП, который широко применяют в ветеринарной практике [11], проявлял эффективность при профилактике и терапии коронавирусных инфекций мелких домашних и сельскохозяйственных животных и птиц [1, 2, 4, 7, 10].

Материалы и методы

Работа была проведена с марта 2017 по апрель 2022. Всего под наблюдением находилось 117 кошек разных пород, обоего пола, возраст от 4,5 месяцев

до 7 лет. При постановке диагноза коронавирусной инфекции помимо сбора клинического анамнеза и наружного осмотра, делали ПЦР-исследования смывов из прямой кишки. Диагноз подтверждали с помощью выявления специфических антител к кошачьему коронавирусу методом ИХА, а также с помощью УЗИ органов брюшной полости для оценки состояния слизистых оболочек кишечника.

Результаты и обсуждение

Клинические симптомы. Из клинических симптомов чаще всего выявляли признаки расстройства кишечника: понос, вздутие живота, периодическую потерю аппетита, редко — обезвоживание, рвоту. У большинства пациентов отмечали бледность видимых слизистых оболочек, потерю массы тела.

Данные УЗИ брюшной полости 117 пациентов выявили следующие характерные для коронавирусной инфекции изменения.

При остром течении заболевания отмечали: утолщение слизистой оболочки тощей кишки, отек, участки гиперплазии, иногда в кишечнике петехии. В отдельных случаях наблюдали расширение петли тощей кишки в 1,5...2 раза. Подвздошные лимфоузлы были увеличены, гипоехогенны, с тенденцией к гиперплазии. У большинства пациентов наблюдали также умеренную гепатоспленомегалию.

При хронической форме заболевания: подвздошные лимфоузлы визуализировались, их эхогенность была в норме. Иногда отмечали незначительную спленомегалию.

Ни у одного пациента не выявлено признаков, характерных для инфекционного перитонита.

При обследовании кошек у 30 % из них диагностировали наличие простейших — цистоизоспор.

У 8 % из общей группы животных был обнаружен токсоплазмоз. Для подтверждения диагноза на токсоплазмоз у пациентов брали кровь. Титры специфических IgG в образцах сыворотки крови определяли методом ИФА. Для проведения анализа на наличие ооцист токсоплазм отбирали образцы фекалий и смывы со слизистой оболочки кишечника.

Лечение. Фоспренил рег ос по 1,0 мл 2 р в день, курс 2...4 месяца; гамавит 1 раз в день, п/к, курс 10 дней, с повторением курса через 3 недели — 3...4 раза. По необходимости использовали симптоматическую терапию: дицинон, смекта, энтеросгель, прукалоприд или тегасерод. При выявлении патологии печени или почек дополнительно назначали гептрал, кантарен, канефрон.

Рекомендовано владельцам хронически инфицированных животных в дальнейшем длительное применение ФП рег ос по 1,0 мл 1 раз в день.

При выявлении цистоизоспор в схему лечения включали противопаразитарные препараты — Прокох, Ваусох 5 % или стоп-кокцид, соответственно инструкции.

Токсоплазмоз значительно осложнял течение коронавирусной инфекции у кошек. Для лечения токсоплазмоза использовали фансидар, строго по инструкции.

Первичное улучшение состояния пациентов отмечали уже в течение первого месяца, а через 2...4 месяца терапии у всех кошек наблюдали полное восстановление слизистых оболочек кишечника, и исчезновение признаков анемии. При гематологических исследованиях (общеклинический и биохимический анализ) были отмечены следующие наиболее значимые изменения (табл.).

Наиболее значимые показатели общеклинического и биохимического анализов крови кошек при коронавирусной инфекции до и после терапии

The most significant indices of CBC and biochemical blood analysis of cats with coronavirus infection before and after therapy

Показатель	Норма (Н.Д. Быкова, 2007)	Пациенты с коронавирусной инфекцией (n=107)		Пациенты с коронавирусной инфекцией, осложненной токсоплазмозом (n=10)	
		до лечения	через 2...4 месяца	до лечения	через 2...4 месяца
Нб, г/л	80...150	81 ±0,7	132 ±0,9	69 ±5,7	109±7,8
RBC, 10 ¹² /л	6,6...9,4	4,39±0,03	9,2 ±0,05	3,7±0,4	7,0±0,8
WBC, 10 ⁹ /л	5,5...19,5	21,4 ±0,4	12,7±0,2	25,6 ±2,3	14,3±1,8
Нейтрофилы сегментоядерные, %	40...68	66,3±1,9	52,81,8	72,3±5,8	58,1±
Лимфоциты, %	20...55	23,5±1,1	33,7±1,6	17,2±	26,6±
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	150...400	445,2±9,1	379,8±7,3	289,3±19,4	357,5±21,0
СОЭ, мм/ч	2,5...3,5	11,9±0,09	3,9±0,01	16,4±1,9	4,8±0,6
АсАТ, U/L	9,0...39,5	33,5±0,5	29,8±0,6	69,0 ± 5,6	41,6±3,3
АлАТ, U/L	8,0...52,0	44,5±0,8	38,7±0,4	97,4±5,9	58,1±4,4
Билирубин общий, мкмоль/л	0,1...7,0	7,9 ± 0,2	6,5 ± 0,2	11,0±1,3	8,9±1,4

Если до начала терапии у большинства пациентов, особенно при инфекции, осложненной токсоплазмозом, отмечали изменения, характерные для анемии (существенное снижение численности эритроцитов и уровня гемоглобина), то через 2...4 месяца показатели красного ростка гемопоэза полностью нормализовались. Это может быть связано с сочетанным воздействием ФП и гамавита, поскольку последний характеризуется способностью стимулировать эритропоэз при анемиях самого разного генеза [3, 12]. Также отмечали умеренный лейкоцитоз с преобладанием сегментоядерных нейтрофилов, характерный для инфекционно-воспалительных процессов, и повышенный показатель СОЭ. После примененного курса терапии эти показатели пришли в норму. Это может быть связано с наличием у ФП выраженной иммуномодулирующей, противовоспалительной и антиоксидантной активности [8, 14, 15]. У пациентов с коронарусной инфекцией, осложненной токсоплазмозом, при анализе крови отмечали анемию, а также увеличение количества нейтрофилов. В биохимическом профиле этих пациентов выявили повышение активности ферментов АсАТ и АлАТ, увеличение содержания билирубина, что свидетельствует о дополнительной нагрузке печени и снижении ее детоксикационной функции во время заболевания, вызванного коронарусной инфекцией, осложненной токсоплазмозом. Этот вопрос требует дальнейшего изучения, в особенности учитывая недавние данные, согласно которым, заражение людей токсоплазмами примерно в 1,5 раза повышает вероятность заразиться коронарусом SARS-CoV-2 [19].

В течение 2...4 месяцев лечения показатели крови постепенно нормализовались.

Многочисленные исследования показали, что FECV, поражающий энтероциты, постоянно присутствует в кишечнике инфицированных кошек, как бы пребывая в «спящем режиме». Но при определенных условиях «дремлющий» вирус активизируется, становится более агрессивным, вызывая либо воспаление кишечника, либо вовсе мутирует в высоковирулентный штамм FIPV [20].

Ранее было показано, что ФП проявлял эффективность при профилактике и терапии коронарусных инфекций мелких домашних и сельскохозяйственных животных и птиц: бетакоронавируса мышинных (MCoV), возбудителя гепатита мышей [5], лечении и/или профилактике трансмиссивного вирусного гастроэнтерита у свиней (возбудитель альфакоронавирус 1) [1], и телят (возбудитель — бетакоронавирус 1 (BetaCoV 1) [2]. Также выявлена терапевтическая эффективность ФП и препаратов фосфорилированных полипренолов из шелковицы в комплексном лечении коронарусного энтерита и инфекционного перитонита кошек. Так, включение ФП в схему комплексной терапии коронарусного гастроэнтерита (возбудитель альфакоронавирус 1 — AlphaCoV 1) сокращает сроки клинического выздоровления [4] и препятствует переходу хронической

формы инфекции в острую [10], вызванную FIPV и практически всегда заканчивающуюся летальным исходом. Клиническая эффективность ФП подтверждена и при лечении влажной формы инфекционного перитонита, вызванного коронарусом FIP [7]. В свою очередь, Гамапрен (действующее вещество — фосфорилированные полипренолы шелковицы) позволяет добиться длительной ремиссии и улучшения качества жизни кошек при лечении сухой формы инфекционного перитонита [17]. Другой препарат на основе фосфорилированных полипренолов — Polyrenyl Immunostimulant, разработанный в США, также продлевал ремиссию у кошек при терапии сухой (неэкссудативной) формы FIP [23].

Рецептором коронавируса FECV, вызывающего гастроэнтерит у кошек, служит мембранная металлопротеаза — аланиламинопептидаза, или аминокислота N (APN)/CD13 [32], экспрессия которой у всех типов клеток повышается под действием IFN-γ и IL-4 [30]. Для связывания FECV с рецептором важен уровень гликозилирования APN [18]. В состав сложного гликокаликса, который представляет собой слизь, защищающую слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей, входит сиаловая кислота, играющая важную роль в процессе взаимодействия вируса с лектиновыми рецепторами [26]. Показано, что заражение энтероцитов FECV происходит после связывания вируса с APN в присутствии сиаловой кислоты. Таким образом, коронарусные инфекции кошек по меньшей мере частично зависят от сиаловой кислоты [24]. Это позволяет высказать предположение, что эффективность ФП при данной коронарусной инфекции может быть связана со следующим механизмом. Как известно, сиаловые кислоты представляют собой N- или O-ацилпроизводные нейраминной кислоты (НАК), присоединение которой к белкам происходит только в присутствии фосфорилированных полипренолов, которые являются промежуточными акцепторами сахаров в процессе гликозилирования белков [9].

По-видимому, фосфорилированные полипренолы, которые являются действующим веществом ФП и проявляют широчайший спектр противовирусной активности [13], препятствуют десилированию гликопротеинов вируса и клетки-хозяина вирусной нейраминидазой, способствуя тем самым образованию конгломератов вирусных частиц, в составе которых жизненный цикл вирионов обрывается. По некоторым параметрам ФП ведет себя как лектин, специфичный к содержащим маннозу, галактозу и N-ацетилглюкозамин гликопротеинам, что может приводить к подавлению связывания вируса с рецепторами [16]. Сходным механизмом может объясняться терапевтическая эффективность ФП в отношении бетакоронавирусов, возбудителей гепатита мышей и трансмиссивного гастроэнтерита у телят. Гемагглютининэстераза, структурный белок оболочки бетакоронавирусов, выполняет две специфические функции: связывается с остатками

сиаловой кислоты гликопротеинов и гликолипидов на поверхности клеток, и проявляет ацетиластеразную активность по отношению к 9-О- или 4-О-ацетилированным сиаловым кислотам [35]. Эти функции гемагглютининостеразы способствуют связыванию вируса с клеткой-мишенью в качестве кофактора белка S при проникновении в клетку [33].

Хорошо известен также независимый от рецепторного аппарата механизм проникновения FCoV, а также и FIPV, в клетки-мишени, называемый антигенозависимым усилением. Он развивается, когда коронавирусы FIPV, связанные с антителами против S-белка FIPV, инфицируют моноциты/макрофаги, используя Fc-связывающий фрагмент Fc-рецепторов в клетке в качестве рецепторов для проникновения вируса Wap. В частности, такой механизм функционирует при инфицировании FIPV II клеток-мишеней *in vitro* в отсутствие рецептора APN — мембранной аланиламинопептидазы, а также характерен для FIPV I *in vivo* [29]. Аналогичный феномен присущ флавивирусным инфекциям, при которых особенно эффективны препараты на основе полипrenoла [6].

Выводы

Применение Фоспренила в течение 1...4 месяцев позволяет сократить длительность заболевания коронарусной инфекцией у кошек (в том числе — осложненной токсоплазмозом), предупреждает ее обострение и летальный исход. Рекомендовано длительное использование ФП у кошек с хронической формой коронарусной инфекции.

Конфликт интересов

Авторы заявляют о существовании конфликта интересов: А.В.Санин, А.Н. Наровлянский и А.В. Пронин являются разработчиками лекарственного препарата Фоспренил.

Библиография

1. Деева, А.В. Применение Фоспренила для профилактики и терапии при трансмиссивном гастроэнтерите свиней / А.В. Деева, Р.В. Белоусова, Н.К. Мищенко, Т.П. Лобова, Л.Л. Данилов, М.Л. Зайцева, С.В. Ожерелков, И.Н. Бакулин, А.В. Пронин // *Ветеринария*. — 2004. — № 2. — С. 12-15.
2. Деева, А.В. Применение Фоспренила при острых вирусных инфекциях телят / Деева А.В., Ракова Т.Н., Лобова Т.П., Назарова А.И., Иванов Н.В., Зайцева М.Л., Ожерелков С.В., Красота А.Ю., Бакулин И.Н., Пронин А.В., Белоусова Р.В. // *Ветеринария*. — 2004. — № 6. — С. 15-17.
3. Леонард, Р.А. Оценка эффективности препарата Гамавит при коррекции ренальной анемии у кошек с ХБП: контролируемое рандомизированное исследование / Леонард Р.А., Зарипова Т.Е., Балахонов А.Н., Вдовина Н.Ю., Наровлянский А.Н., Пронин А.В., Санин А.В. // *РВЖ*. — 2020. — № 5. — С. 8-20, DOI: 10.32416/2500-4379-2020-5-8-20
4. Жавнис, С.Э. Комплексное лечение коронарусного гастроэнтерита у котят: клинический случай / С.Э. Жавнис, И.О. Переслегина, А.А. Санина // *Известия Оренбургского ГАУ*. — 2019. — № 5(79). — С. 205-207.
5. (Наровлянский А.Н.) Isoprenoids: polyprenols and polyprenyl phosphates as physiologically important metabolic regulators / A.N. Narovlyansky, A.V. Pronin, A.V. Sanin et al.. New York: Nova Sci. Publishers, Inc., 2018. 177 p.
6. Ожерелков, С.В. Экспериментальное исследование феномена антигенозависимого усиления инфекционности вируса клещевого энцефалита *in vitro* / С.В. Ожерелков, Е.С. Калинина, Т.Н. Кожевникова, А.В. Санин, Т.Ю. Тимофеева, А.В. Тимофеев, Д.Р. Стивенсон // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2008. — № 6. — С. 39-43.
7. Переслегина, И.О. Новое в лечении кошачьего инфекционного перитонита / И.О. Переслегина, А.А. Виденина, А.Н. Наровлянский, А.В. Пронин, А.В. Санин // *РВЖ*. МДЖ. — 2013. — №1. — С. 6-10.
8. Пронин, А.В. Роль цитокинов в иммуномодулирующих эффектах фосфатов полипrenoла — противовирусных препаратов нового поколения / А.В. Пронин, С.В. Ожерелков, А.Н. Наровлянский и др. // *Росс. иммунол. ж.* — 2000. — Т. 5. — № 2. — С. 155-164.
9. (Пронин, А.В.) New approaches to the prevention and treatment of viral diseases / Pronin A.V., Narovlyansky A.N., Sanin A.V. // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. — 2021 Apr. — Vol. 3. — No. 69(1). — 10 pp. DOI 10.1007/s00005-021-00613-w
10. Савойская, С.Л. Контролирование хронической коронарусной инфекции кошек с помощью фоспренила и гамавита / С.Л. Савойская, И.В. Огородникова, Т.Н. Кожевникова // *Ветеринария и кормление*. — 2021. — №3. — С. 46-48. DOI: 10.30917/ATT-VK-1814-9588-2021-3-13
11. Санин, А.В. Иммуномодуляторы в ветеринарной практике — применение и противоречия / А.В. Санин, А.Н. Наровлянский, С.В. Ожерелков, А.В. Пронин, В.Ю. Санина // *Ветеринарная клиника*. — 2008. — №10. — С. 10-12.
12. Санин, А.В. Гамавит для коррекции токсической гемолитической анемии и стимуляции эритропоэза / А.В. Санин, А.Н. Наровлянский, А.В. Пронин, Т.Н. Кожевникова, О.Ю. Сосновская, С.Э. Жавнис, С.В. Ожерелков, Д.А. Климова // *Ветеринария*. — 2018. — №10. — С. 54-59.
13. Санин, А.В. Фосфорилированные полипrenoла как универсальные агенты подавления вирусной репродукции / А.В. Санин, А.В. Пронин, А.Н. Наровлянский, С.В. Ожерелков, А.М. Седов // *Успехи современной биологии*. — 2022. — Т. 142. — №3. — С.268-285.
14. Санин, А.В. Исследование противовоспалительной активности фоспренила в эксперименте / А.В. Санин, С.А. Суханова, О.В. Прокураева, Н.М. Митрохин, И.В. Ганшина., Г.Ф. Судьина, В.Ю. Санина, А.А. Виденина, Т.Н. Кожевникова, А.А. Санин, С.В. Ожерелков, А.В. Саличев, А.В. Пронин, А.Н. Наровлянский // *РВЖ.МДЖ*. — 2011. — № 4. — С. 17-20.
15. Санин, А.В. Изучение антиоксидантных свойств Фоспренила в различных биологических тест-системах / А.В. Санин, А.Н. Наровлянский, А.В. Пронин, Т.Н. Кожевникова, В.Ю. Санина, А.Д. Агафонова // *РВЖ.МДЖ*. — 2017. — № 10. — С. 28-31.
16. Соболев, С.М. Роль лектин-субстратного распознавания в иммунорегуляторном взаимодействии интерлейкина-2 и IGG / С.М. Соболев, Т.Н. Николаева, Е.А. Григорьева, А.В. Пронин // *Медицинская иммунология*. — 2010. — № 12(1-2). — С. 13-20. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2010-1-2-13-20>
17. Фурман, И.М. Применение препаратов на основе растительных полипrenoла при различных формах кошачьего инфекционного перитонита / И.М. Фурман, И.К. Васильев, А.Н. Наровлянский, А.В. Пронин, А.В. Санин // *РВЖ*. МДЖ. — 2010. — №3. — С. 42-43.
18. Dye, C. Type I feline coronavirus spike glycoprotein fails to recognize aminopeptidase N as a functional receptor on feline cell lines / C. Dye, N. Temperton, S. G. Siddell, *Journal of General Virology*. — 2007. — No. 88 (6). — pp. 1753-60. doi:10.1099/vir.0.82666-0
19. Flegr, J. Toxoplasmosis is a risk factor for acquiring SARS-CoV-2 infection and a severe course of COVID-19 in the Czech and Slovak population: a preregistered exploratory internet cross-sectional study / J. Flegr // *Parasites Vectors*. — 2021. — No. 14. — pp. 508. <https://doi.org/10.1186/s13071-021-05021-9>
20. Hartmann, K. Coronavirus Infections (Canine and Feline), including Feline Infectious Peritonitis / K. Hartmann // In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E (Eds.): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. — Elsevier, St. Louis, 2018, pp. 983-991.
21. Jaimes, J.A. Whittaker. Feline coronavirus: Insights into viral pathogenesis based on the spike protein structure and function / Jaimes J.A., Gary R. // *Virology*. — 2018. — Vol. 517, — pp. 108-121, <https://doi.org/10.1016/j.virol.2017.12.027>.
22. Jaimes, J.A. A Tale of Two Viruses: The Distinct Spike Glycoproteins of Feline Coronaviruses / J.A. Jaimes, J.K. Millet, Alison E. Stout, Nicole M.A., G.R. Whittaker // *Viruses*. — 10 January 2020. — No. 12 (1). — pp. 83. doi:10.3390/v12010083

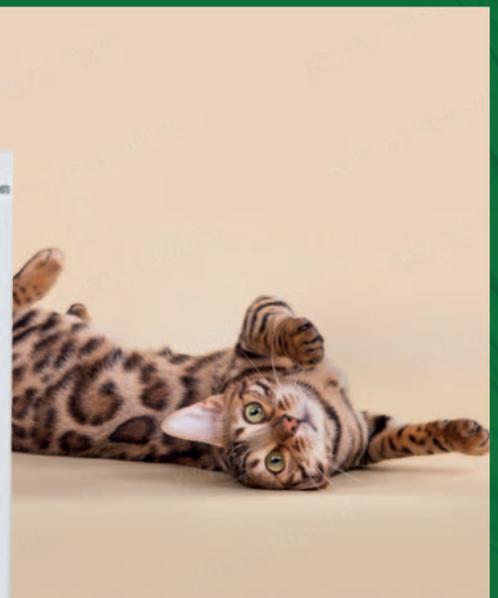
23. Legendre, A.M. Polyprenyl Immunostimulant Treatment of Cats with Presumptive Non-Effusive Feline Infectious Peritonitis In a Field Study / A.M. Legendre, T. Kuritz, G. Galyon, V. Baylor, R. Heidel // *Front Vet Sci.* — 2017. — No. 14(4). — pp. 7.
24. Paltrinieri, S. Association between faecal shedding of feline coronavirus and serum α 1-acid glycoprotein sialylation / S. Paltrinieri, M.E. Gelain, F. Cecilian, A.M. Ribera, M. Battilani // *Journal of Feline Medicine & Surgery.* — 2008. — No. 10 (5) — pp. 514-518. doi:10.1016/j.jfms.2008.04.004
25. Pedersen, N.C. An update on feline infectious peritonitis: virology and immunopathogenesis / N.C. Pedersen // *Vet. J.* — 2014. — No. 201. — pp. 123-132.
26. Regan, A.D. Utilization of DC-SIGN for Entry of Feline Coronaviruses into Host Cells / A.D. Regan, G.R. Whittaker // *Journal of Virology.* — 2008. — No. 82 (23). — pp. 11992-11996. doi: 10.1128/JVI.01094-08.
27. Rottier, P.J.M. Acquisition of macrophage tropism during the pathogenesis of feline infectious peritonitis is determined by mutations in the feline coronavirus spike protein / P.J.M. Rottier, K. Nakamura, P. Schellen, H. Volders, B.J. Haijema // *Journal of Virology.* — 2005. — Vol. 79. — No. 22. — pp. 14122-14130. doi:10.1128/JVI.79.22.14122-14130.2005.
28. Stoddart, C.A. Intrinsic resistance of feline peritoneal macrophages to coronavirus infection correlates with in vivo virulence / C.A. Stoddart, F.W. Scott // *Journal of Virology.* 1989. — Vol. 63. — No. 1. — pp. 436-440.
29. Takano, T. Analysis of the mechanism of antibody-dependent enhancement of feline infectious peritonitis virus infection: aminopeptidase N is not important and a process of acidification of the endosome is necessary / T. Takano, Y. Katada, S. Moritoh et al. // *J. Gen Virol.* — 2008. — No. 89(4). — pp. 1025-1029.
30. Tani, K. CD13/aminopeptidase N, a Novel Chemoattractant for T Lymphocytes in Pulmonary Sarcoidosis / K. Tani, F. Ogushi, L. Huang, T. Kawano, H. Tada, N. Hariguchi, S. Saburo // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — Vol 161. — pp 1636-1642.
31. Tekes, G. Feline Coronaviruses: Pathogenesis of Feline Infectious Peritonitis / G. Tekes, H.J. Thiel // 1st ed.; Elsevier Inc.: Amsterdam, The Netherlands, 2016. Vol. 96.
32. Tresnan, D.B. Feline Aminopeptidase N is a Receptor for All Group I Coronaviruses / D.B. Tresnan, K.V. Holmes, In Enjuanes, Luis Siddell, Stuart G., Spaan Willy (eds.). *The Effects of Noise on Aquatic Life.* // *Advances in Experimental Medicine and Biology.* — 1998. — Vol. 730. pp. 69-75. doi:10.1007/978-1-4615-5331-1_9
33. Vlasak, R. Human and bovine coronaviruses recognize sialic acid-containing receptors similar to those of influenza C viruses / R. Vlasak, W. Luytjes, W. Spaan, P. Palese // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1988. — No. 85, pp. 4526-4529.
34. Wan, Y. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry / Y. Wan, J. Shang, S. Sun, W. Tai, J. Chen, Q. Geng, L. He, Y. Chen, J. Wu, Z. Shi, Y. Zhou, L. Du, F. Li // *J Virol.* — 2020. — No. 94. — e02015-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.02015-19>.
35. Wurzer, W.J. The sialate-4-O-acetyltransferases of coronaviruses related to mouse hepatitis virus: a proposal to reorganize group 2 Coronaviridae / W.J. Wurzer, K. Obojes, R. Vlasak // *J. Gen. Virol.* — 2002. — No. 83, pp. 395-402.
36. Zappulli, V. Pathology of Coronavirus Infections: A Review of Lesions in Animals in the One-Health Perspective / V. Zappulli, S. Ferro, F. Bonsembiante, G. Brocca, A. Calore, L. Cavicchioli, C. Centellegho, G. Corazzola, S. De Vreese, M.E. Gelain, S. Mazzariol, V. Moccia, N. Rensi, A. Sammarco, F. Torrigiani, R. Verin, M. Castagnaro // *Animals.* — 2020. — No. 10(12). — pp. 2377. <https://doi.org/10.3390/ani10122377>

References

1. Deeva A.V., Belousova R.V., Mishchenko N.K., Lobova T.P., Danilov L.L., Zajceva M.L., Ozherelkov S.V., Bakulin I.N., Pronin A.V., Primenenie Fosprenila dlya profilaktiki i terapii pri transmissivnom gastroenterite svinej [The use of Fosprenil for the prevention and therapy of transmissible gastroenteritis of pigs], *Veterinariya*, 2004, No. 2, pp. 12-15.
2. Deeva A.V., Rakova T.N., Lobova T.P., Nazarova A.I., Ivanov N.V., Zajceva M.L., Ozherelkov S.V., Krasota A.YU., Bakulin I.N., Pronin A.V., Belousova R.V., Primenenie Fosprenila pri ostryh virusnyh infekciyah telyat [The use of Fosprenil in acute viral infections of calves], *Veterinariya*, 2004, No. 6, pp.15-17.
3. Leonard R.A., Zaripova T.E., Balahonov A.N., Vdovina N.Yu., Narovlyanskij A.N., Pronin A.V., Sanin A.V. Ocenka effektivnosti preparata Gamavit pri korrekcii renal'noj anemii u koshek s HBP: kontroliruemoe randomizirovannoe issledovanie [Evaluation of the effectiveness of Gamavit in the correction of renal anemia in cats with CKD: a controlled randomized study] *RVZH*, 2020, No. 5, pp.8-20, DOI: 10.32416/2500-4379-2020-5-8-20
4. Zhavnis S.E., Pereslegina I.O., Sanina A.A. Kompleksnoe lechenie koronavirusnogo gastroenterita u kotyat: klinicheskij sluchaj [Complex treatment of coronavirus gastroenteritis in kittens: a clinical case], *Izvestiya Orenburgskogo GAU*, 2019, No. 5(79), pp. 205-207.
5. Narovlyanskij A.N., Pronin A.V., Sanin A.V. et al., *Isoprenoids: polyprenols and polyprenyl phosphates as physiologically important metabolic regulators*, New York, Nova Sci. Publishers, Inc., 2018. 177 p.
6. Ozherelkov S.V., Kalinina E.S., Kozhevnikova T.N., Sanin A.V., Timofeeva T.YU., Timofeev A.V., Stivensov D.R. Eksperimental'noe issledovanie fenomena antitelozavisimogo usileniya infekcionnosti virusa kleshchevogo encefalita in vitro [Experimental study of the phenomenon of antibody-dependent enhancement of infectivity of tick-borne encephalitis virus in vitro], *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*, 2008, No. 6, pp. 39-43.
7. Pereslegina I.O., Videnina A.A., Narovlyanskij A.N., Pronin A.V., Sanin A.V. Novoe v lechenii koshach'ego infekcionnogo peritonita [New in the treatment of feline infectious peritonitis], *RVZH.MDZH*, 2013, No. 1, pp.6-10.
8. Pronin A.V., Ozherelkov S.V., Narovlyanskij A.N. et al., Rol' citokinov v immunomoduliruyushchih effektah fosfatov poliprenolov — protivovirusnyh preparatov novogo pokoleniya [The role of cytokines in the immunomodulatory effects of polyprenol phosphates — antiviral drugs of a new generation], *Russ. immunol. zh.*, 2000, Vol. 5, No. 2, pp. 155-164.
9. Pronin A.V., Narovlyanskij A.N., Sanin A.V., New approaches to the prevention and treatment of viral diseases, *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2021 Apr, Vol. 3, No. 69(1), pp. 10. DOI 10.1007/s00005-021-00613-w
10. Savojskaya S.L., Ogorodnikova I.V., Kozhevnikova T.N., Kontrolirovanie hronicheskoy koronavirusnoj infekcii koshek s pomoshch'yu fosprenila i gamavita. [Control of chronic coronavirus infection of cats with fosprenil and gamavit], *Veterinariya i kormlenie*, 2021, No. 3, pp. 46-48. DOI: 10.30917/ATT-VK-1814-9588-2021-3-13
11. Sanin A.V., Narovlyanskij A.N., Ozherelkov S.V., Pronin A.V., Sanina V.Yu., Immunomodulatory v veterinarnoj praktike — primeneniye i protivorechiya [Immunomodulators in veterinary practice — application and contradictions], *Veterinarnaya klinika*, 2008, No. 10, pp. 10-12.
12. Sanin A.V., Narovlyanskij A.N., Pronin A.V., Kozhevnikova T.N., Sosnovskaya O.YU., Zhavnis S.E., Ozherelkov S.V., Klimova D.A. Gamavit dlya korrekcii toksicheskoj gemoliticheskoj anemii i stimulyatsii eritropoeza [Gamavit for correction of toxic hemolytic anemia and stimulation of erythropoiesis], *Veterinariya*, 2018, No. 10, pp. 54-59.
13. Sanin A.V., Pronin A.V., Narovlyanskij A.N., Ozherelkov S.V., Sedov A.M., Fosforilirovannyye poliprenoly kak universal'nye agenty podavleniya virusnoj reprodukcii [Phosphorylated polyprenols as universal agents of viral reproduction suppression], *Uspekhi sovremennoj biologii*, 2022, Vol. 142, No. 3, pp. 268-285.
14. Sanin A.V., Suhanova S.A., Proskurina O.V., Mitrohin N.M., Ganshina I.V., Sud'ina G.F., Sanina V.YU., Videnina A.A., Kozhevnikova T.N., Sanin A.A., Ozherelkov S.V., Salichev A.V., Pronin A.V., Narovlyanskij A.N., Issledovanie protivovospalitel'noj aktivnosti fosprenila v eksperimente. Rossijskij veterinarnyj zhurnal, MDZH, 2011, № 4 — S.17-20.
15. Sanin A.V., Narovlyanskij A.N., Pronin A.V., Kozhevnikova T.N., Sanina V.YU., Agafonova A.D. Izuchenie antioksidantnyh svoystv Fosprenila v razlichnyh biologicheskikh test-sistemah [Investigation of the anti-inflammatory activity of fosprenil in an experiment], *RVZH.MDZH*, 2017, No. 10, pp. 28-31.
16. Sobolev S.M., Nikolaeva T.N., Grigor'eva E.A., Pronin A.V., Rol' lektin-substratnogo raspoznavaniya v immunoregulyatornom vzaimodejstvii interlejkina-2 i IGG [The role of lectin-substrate recognition in the immunoregulatory interaction of interleukin-2 and IGG], *Medicinskaya immunologiya*, 2010, No. 12(1-2), pp. 13-20. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2010-1-2-13-20>
17. Furman I.M., Vasil'ev I.K., Narovlyanskij A.N., Pronin A.V., Sanin A.V. Primeneniye preparatov na osnove rastitel'nyh poliprenolov pri razlichnyh formah koshach'ego infekcionnogo peritonita [The use of preparations based on plant polyprenols in various forms of feline infectious peritonitis], *RVZH.MDZH*, 2010, No. 3, pp. 42-43.
18. Dye C., Temperton N., Siddell S.G., Type I feline coronavirus spike glycoprotein fails to recognize aminopeptidase N as a functional receptor on feline cell lines, *Journal of General Virology*, 2007, No. 88 (6), pp. 1753-60. doi:10.1099/vir.0.82666-0

19. Flegr J. Toxoplasmosis is a risk factor for acquiring SARS-CoV-2 infection and a severe course of COVID-19 in the Czech and Slovak population: a preregistered exploratory internet cross-sectional study, *Parasites Vectors*, 2021, No. 14, pp. 508. <https://doi.org/10.1186/s13071-021-05021-9>
20. Hartmann K., *Coronavirus Infections (Canine and Feline), including Feline Infectious Peritonitis*. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E (Eds.): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Elsevier, St. Louis, 2018, pp. 983-991.
21. Jaimes J.A., Gary R., Whittaker. Feline coronavirus: Insights into viral pathogenesis based on the spike protein structure and function, *Virology*, 2018, Vol. 517, pp. 108-121, <https://doi.org/10.1016/j.virol.2017.12.027>.
22. Jaimes J.A., Millet J.K., Stout A.E., André N.M., Whittaker G.R. A Tale of Two Viruses: The Distinct Spike Glycoproteins of Feline Coronaviruses, *Viruses*, 2020 Jan., No. 12 (1), pp. 83. doi:10.3390/v12010083
23. Legendre A.M., Kuritz T., Galyon G., Baylor V., Heidel R., Polyrenyl Immunostimulant Treatment of Cats with Presumptive Non-Effusive Feline Infectious Peritonitis In a Field Study, *Front Vet Sci.*, 2017, No. 14(4), pp. 7.
24. Paltrinieri S., Gelain M.E., Cecilian F., Ribera A.M., Battilani M., Association between faecal shedding of feline coronavirus and serum α 1-acid glycoprotein sialylation, *Journal of Feline Medicine & Surgery*, 2008, No. 10 (5), pp. 514-518. doi:10.1016/j.jfms.2008.04.004
25. Pedersen N.C., An update on feline infectious peritonitis: virology and immunopathogenesis, *Vet. J.*, 2014, No. 201, pp. 123-132.
26. Regan A.D., Whittaker G.R., Utilization of DC-SIGN for Entry of Feline Coronaviruses into Host Cells, *Journal of Virology*, 2008, No. 82 (23), pp. 11992-11996. doi: 10.1128/JVI.01094-08.
27. Rottier P.J.M., Nakamura K., Schellen P., Volders H., Haijema B.J., Acquisition of macrophage tropism during the pathogenesis of feline infectious peritonitis is determined by mutations in the feline coronavirus spike protein. *Journal of Virology*, 2005, Vol. 79, No. 22, pp. 14122-14130, doi:10.1128/JVI.79.22.14122-14130.2005.
28. Stoddart C.A., Scott F.W., Intrinsic resistance of feline peritoneal macrophages to coronavirus infection correlates with in vivo virulence, *Journal of Virology*, 1989. Vol. 63, No. 1, pp. 436-440.
29. Takano T., Katada Y., Moritoh S. et al., Analysis of the mechanism of antibody-dependent enhancement of feline infectious peritonitis virus infection: aminopeptidase N is not important and a process of acidification of the endosome is necessary, *J. Gen Virol.*, 2008, No. 89(4), pp. 1025-1029.
30. Tani K., Ogushi F., Huang L., Kawano T., Tada H., Hariguchi N., Saburo S., CD13/aminopeptidase N, a Novel Chemoattractant for T Lymphocytes in Pulmonary Sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, Vol. 161, pp 1636-1642.
31. Tekes G., Thiel H.J., *Feline Coronaviruses: Pathogenesis of Feline Infectious Peritonitis*, 1st ed.; Elsevier Inc.: Amsterdam, The Netherlands, 2016, Vol. 96.
32. Tresnan D.B., Holmes K.V., Feline Aminopeptidase N is a Receptor for All Group I Coronaviruses. In Enjuanes, Luis; Siddell, Stuart G.; Spaan, Willy (eds.). *The Effects of Noise on Aquatic Life. Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1998, Vol. 730, pp. 69-75. doi:10.1007/978-1-4615-5331-1_9
33. Vlasak R., Luytjes W., Spaan W., Palese P., Human and bovine coronaviruses recognize sialic acid-containing receptors similar to those of influenza C viruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988, pp.4526-4529.
34. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, He L, Chen Y, Wu J, Shi Z, Zhou Y, Du L, Li F., Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry, *J Virol*, 2020, No. 94, e02015-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.02015-19>.
35. Wurzer W.J., Obojes K., Vlasak R., The sialate-4-0-acetylsterases of coronaviruses related to mouse hepatitis virus: a proposal to reorganize group 2 Coronaviridae, *J. Gen. Virol.*, 2002, No. 83, pp. 395-402.
36. Zappulli V., Ferro S., Bonsembiante F., Brocca G., Calore A., Cavicchioli L., Centelleghè C., Corazzola G., De Vreese S., Gelain M.E., Mazzariol S., Moccia V., Rensi N., Sammarco A., Torrigiani F., Verin R., Gastagnaro M., Pathology of Coronavirus Infections: A Review of Lesions in Animals in the One-Health Perspective, *Animals*, 2020, No. 10(12), pp. 2377. <https://doi.org/10.3390/ani10122377>

 **MICRO-PLUS**



www.micro-plus.ru
info@micro-plus.ru
+7(499)190-58-51

ФОСПРЕНИЛ
ИММУНОМОДУЛЯТОР С
ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Официальный дистрибьютор
www.gama-market.ru
info@gama-market.ru
8 800 700-1210
+7 495 234-5931