



Transcriptomic Analysis of Molecular Features in *Canine parvoviral* Enteritis Based on Gene Expression Profiling

Nahid Askari¹, Morteza Hadizadeh², Dariush Vosough³, Ali Shafieipour⁴

¹ Department of Biotechnology, Institute of Sciences and High Technology and Environmental Sciences, Graduate University of Advanced Technology, Kerman, Iran

² Institute of Sciences and High Technology and Environmental Sciences, Graduate University of Advanced Technology, Kerman, Iran

³ Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

⁴ Graduated from the Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

Received: 21 Apr 2026, Reciver in revised from: 15 Jun 2026, Accepted: 23 Jun 2026, Available online: 22 Sep 2026

[10.22059/jvr.2025.396797.3521](https://doi.org/10.22059/jvr.2025.396797.3521)

J Vet Res, Volume 81, Number 3, 2026, 201-212

Abstract

BACKGROUND: Chronic inflammatory enteropathy (CIE) in dogs refers to a disorder characterized by chronic intestinal inflammation. It can lead to symptoms such as persistent diarrhea, vomiting, weight loss, and anorexia. Various factors, including food allergies, infections, and immune disorders, typically cause the disease. Accurate diagnosis and appropriate treatment are essential for improving the quality of life and health of affected dogs.

OBJECTIVES: This research investigates the molecular mechanisms and gene expression patterns in CIE using bioinformatics methods and molecular experiments.

METHODS: Single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) data from healthy dogs and dogs with CIE were processed and normalized using the Seurat package version 3. After identifying 20 distinct cell clusters, the expression of key genes associated with major signaling pathways was evaluated by RT-qPCR in 35 samples (25 diseased and 10 control).

RESULTS: Comparing gene expression between CIE (4 samples) and healthy samples (3 samples) yielded 385 differentially expressed genes (DEGs). KEGG pathway analysis revealed a key signaling pathway associated with Human T-cell Leukemia Virus type 1 (HTLV-1) infection, involving 217 genes. Among these, 15 genes were of particular importance in this study. These findings, confirmed by bioinformatic methods, provide deeper insight into genetic regulation in CIE and suggest mechanisms that affect cellular function. RT-qPCR results showed that *EGR2* was upregulated in diseased samples, while *CSF2* and *ETS2* were downregulated. *NFKBIA* also showed a significant decrease. Conversely, the overexpression of *SLC2A1* and *NFATC4* indicated their roles in glucose metabolism and immune regulation.

CONCLUSIONS: The present study revealed that dysregulation of signaling pathways associated with viral infection and the immune response, including the cfa05166 and JAK-STAT pathways, plays a pivotal role in the pathogenesis of this enteropathy, which could pave the way for the development of diagnostic biomarkers and novel therapeutic approaches.

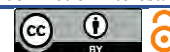
Keywords: Bioinformatics analysis, Biomarkers, Gene expression, Real-time RT-qPCR, Signaling pathway

Copyright © The Author(s).

Publisher: University of Tehran Press

Conflict of interest: The authors declared no conflict of interest.

Corresponding author: Nahid Askari, Tel/Fax: +9834-333776611/ +9834-33776617



How to cite this article:

...

Figure Legends and Table Captions

Table 1. The list of primers used in this study.

Table 2. List of target genes and their full names.

Figure 1. Validation of various gene expressions using real-time RT-PCR. The relative mRNA levels of the *EGR2*, *CSF2*, *SLC2A1*, *FOS*, *ETS2*, *ICAM1*, *NFATC4*, *NFKBIA*, *CDC20*, and *CCND1* genes were assessed.



بررسی فراوانی عفونت کلیسی ویروس گربه‌سانان در گربه‌های اهلی (خیابانی و خانگی) ارجاعی به بیمارستان‌های دامپزشکی شهر تهران

نسترن سادات نجفی بهابادی^۱، فاطمه زهرا غریب^۲، مجتبی خسروی^۳، شهره عالیان سماک‌خواه^۴

^۱ دانش آموخته دامپزشکی، واحد بابل، دانشگاه آزاد اسلامی، بابل، ایران

^۲ گروه علوم درمانگاهی، واحد بابل، دانشگاه آزاد اسلامی، بابل، ایران

^۳ گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تخصصی فناوری‌های نوین آمل، آمل، ایران

^۴ گروه بهداشت مواد غذایی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تخصصی فناوری‌های نوین آمل، آمل، ایران

تاریخ دریافت: ۹ اردیبهشت ۱۴۰۵، تاریخ بازنگری: ۲ تیر ۱۴۰۵، تاریخ پذیرش: ۱۰ تیر ۱۴۰۵، تاریخ انتشار: ۳۱ شهریور ۱۴۰۵

doi: [10.22059/jvr.2025.397412.3524](https://doi.org/10.22059/jvr.2025.397412.3524)

دوره ۸۱، شماره ۳، ۱۴۰۵، ۱۸۹-۲۰۰

چکیده

زمینه مطالعه: کلیسی ویروس گربه یک پاتوژن ویروسی مسری و مهلک در گربه‌های خانگی است. این ویروس قادر به ایجاد طیف وسیعی از علائم بالینی، از عفونت‌های بدون علامت گرفته تا بیماری‌های خفیف، حاد و مزمن دهان و دستگاه تنفسی فوقانی می‌باشد.

هدف: مطالعه حاضر با هدف بررسی میزان آلودگی به عفونت کلیسی ویروس در گربه‌های خیابانی و خانگی به روش RT-PCR و ارتباط میزان فراوانی عفونت با چندین عوامل خطر مانند سن، جنس، سابقه ابتلا به کلیسی ویروس و واکسیناسیون، تراکم محل نگهداری و محل زندگی انجام شد.

روش کار: مطالعه حاضر در قالب یک مطالعه توصیفی تحلیلی، طی یک دوره یک ساله از شهریور ماه سال ۱۴۰۱ تا شهریور ماه سال ۱۴۰۲ صورت پذیرفت. جمعیت مورد مطالعه شامل گربه‌های خانگی و خیابانی بود که به دلیل ویزیت سالیانه و یا تصادفات و شکستگی‌ها توسط صاحبان آن‌ها و یا سایر افراد به بیمارستان‌های دامپزشکی شهر تهران ارجاع داده می‌شدند. ردیابی و حضور ژنوم RNA کلیسی ویروس به وسیله آزمون RT-PCR با استفاده از پرایمرهای اختصاصی صورت گرفت.

نتایج: از بین ۱۸۰ نمونه مورد بررسی، ۹۷ گربه (۵۳/۸۸ درصد) در ارزیابی مولکولی مثبت بودند. سه متغیر سابقه ابتلا به کلیسی ویروس، تراکم محل نگهداری و محل زندگی گربه‌ها ارتباط معنی‌داری با میزان فراوانی آلودگی به عفونت کلیسی ویروس داشت. شانس مثبت شده نتیجه آزمون در گربه‌ها با سابقه ابتلا به کلیسی ویروس و زندگی در محل‌های متراکم (به صورت چندتایی)، به ترتیب ۳/۸ برابر با فاصله اطمینان ۹۵ درصد (۱/۵۶ - ۹/۲۴) ($P=0/003$) و ۵/۱۲ برابر با فاصله اطمینان ۹۵ درصد (۲/۵۲ - ۱۰/۳۹) ($P=0/001$) به دست آمد. همچنین در گربه‌های خیابانی نیز شانس آلودگی به عفونت کلیسی ویروس ۱/۹۷ برابر با فاصله اطمینان ۹۵ درصد (۴/۱۳ - ۱/۱۲) نسبت به گربه‌های خانگی به دست آمد ($P=0/04$).

نتیجه‌گیری نهایی: براساس نتایج مطالعه حاضر، کلیسی ویروس فراوانی بالایی در گربه‌های مورد مطالعه داشت؛ بنابراین جهت پیشگیری از این بیماری، به کارگیری برنامه‌های سخت‌گیرانه بهداشتی و مدیریتی و توجه به واکسیناسیون و معاینات سالانه توصیه می‌شود.

کلمات کلیدی: ژنوم، فراوانی، عفونت، کلیسی ویروس، گربه

ناشر: مؤسسه انتشارات دانشگاه تهران.

کپی‌رایت © نویسندگان.



نویسنده مسئول: فاطمه زهرا غریب، گروه علوم درمانگاهی، واحد بابل، دانشگاه آزاد اسلامی، بابل، ایران

مقدمه

عفونت‌های دستگاه تنفسی یکی از عوامل مهم مرگ‌ومیر در گربه‌ها به شمار می‌آیند. کلیسی ویروس‌ها (FCV) Feline Calicivirus و هرپس ویروس‌ها (feline herpesvirus type 1 (FHV-1)) به عنوان شایع‌ترین عوامل عفونت‌های دستگاه تنفس فوقانی در گربه‌سانان (Feline upper respiratory tract disease (FURTD)) می‌باشند (۱، ۲). مسیرهای طبیعی عفونت FCV بینی، دهان و ملتحمه است. زخم‌های دهانی برجسته‌ترین ویژگی پاتولوژیک عفونت FCV می‌باشند. عفونت‌های FCV در گربه‌ها معمولاً علائم خفیف تا متوسطی ایجاد می‌کنند که خودبه‌خود محدود می‌شوند، مواردی از پنومونی شدید، سقط جنین و سندرم لنگش تبار حاد (Acute

febrile lameness syndrome) مرتبط با FCV به طور فزاینده‌ای گزارش شده است. عفونت می‌تواند به بیماری حاد یا مزمن در دستگاه تنفسی فوقانی منجر شود که با طیف گسترده‌ای از علائم مربوط به دستگاه فوقانی و تحتانی تنفس و گوارش همراه است که معمولاً علائم خفیف تا متوسطی ایجاد می‌کنند و خودبه‌خود محدود می‌شوند (۲-۴). براساس علائم بالینی، FCV به دو بیماری دستگاه تنفسی فوقانی (upper respiratory tract disease (FCV-URTD)) و بیماری سیستمیک ویروسی (virulent systemic disease (FCV-VSD)) تقسیم می‌گردد (۳). در فرم FCV-URTD علائم به ضایعات و زخم‌ها و درگیری‌های تنفسی، التهاب بینی و ملتحمه و همچنین اسهال محدود می‌شوند. در فرم FCV-VSD زخم‌های شدید دهانی، همراه با ادم در اندام‌های بدن، برونشیت و پنومونی و آسیب به کبد هم به تظاهرات کلاسیک بیماری اضافه می‌گردد. این فرم بیشتر در گربه‌های جوان مشاهده شده است و میزان مرگ‌ومیر تا ۷۹ درصد می‌رسد (۵). گزارشات اخیر، حاکی از روند افزایشی از فرم FCV-VSD در سراسر جهان می‌باشد (۶-۸). پلی آرتریت و زخم‌های مخاطی پوستی از ویژگی‌های کمتر شایع FCV می‌باشند (۹).

ویروس کلیسی ویروس کربه‌ها، یکی از اعضای جنس ویروس (*Vesivirus*) از خانواده کلیسی ویریده (*Caliciviridae*)، دارای یک ژنوم RNA تک‌رشته‌ای با سنس مثبت به طول ۷/۵ کیلوباز است (۲). ژنوم ویروس، شامل سه چارچوب خوانش باز (reading frames (ORFs) open) می‌باشد. قسمت ORF1 حاوی اطلاعات ژنتیکی برای سنتز پروتئین‌های غیرساختاری می‌باشد، درحالی‌که پروتئین‌های اصلی (VP1) و فرعی (VP2) کپسید به ترتیب توسط ORF2 و ORF3 رمزگذاری می‌شوند (۱۰). از این میان، ORF2 پروتئین آنتی‌ژنیک اصلی ویروس است و تقریباً از ۶۷۰ اسید آمینه تشکیل شده که شامل شش ناحیه متمایز A، B، C، D، E و F می‌باشد (۱۱).

از لحاظ ژنتیکی سویه‌های FCV به صورت یک گروه بزرگ هتروژن وجود دارند. این در حالی است که تجزیه و تحلیل جدایه‌های ژاپنی نشان داده است ۲ گروه ژنتیکی (ژنوتیپ) FCV وجود دارد و تا به حال ژنوتیپ II فقط در ژاپن گزارش شده است. به هر حال ممکن است تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین سویه‌های جداسازی شده، به خصوص در ناحیه ایمونوژن ژن کپسید ویروس وجود داشته باشد. این تنوع ژنتیکی از نظر اپیدمیولوژی جهت بقای ویروس مفید است؛ زیرا سبب تفاوت بین سویه‌های FCV جهت فرار از سد ایمنی میزبانان می‌شود (۱۲، ۱۳).

گربه‌سانان به عنوان میزبان‌های اصلی FCV معرفی شده‌اند و گزارشات زیادی از شناسایی و جداسازی این ویروس از گربه‌های خانگی و برخی از انواع حیوانات وحشی کمیاب مانند شیرها، یوزپلنگ‌ها و ببرها ارائه شده است (۶، ۱۴، ۱۵). مطالعات اخیر، حاکی از توانایی انتقال بین گونه‌ای FCV و شناسایی و جداسازی عامل بیماری از سگ‌ها می‌باشد (۱۶). به منظور ارزیابی بیشتر از توانایی ایجاد بیماری بالینی FCV در گونه‌های غیرگربه‌سان، به مطالعات بیشتری برای تعیین دامنه واقعی میزبانی و پتانسیل بیماری‌زایی آن در این میزبان‌های جدید نیاز است.

این ویروس بسیار مسری بوده و گربه‌های بیمار، از جمله منابع اصلی عفونت می‌باشند. باین حال، گربه‌های سالم آلوده به ویروس (بدون علامت) می‌توانند ماه‌ها تا سال‌ها به عنوان حامل به انتشار ویروس ادامه دهند که از جمله عوامل اصلی تسهیل کننده در شیوع بالای FCV-VSD می‌باشند (۱۲). ویروس می‌تواند در میان جمعیت گربه‌ها به طور مستقیم و از طریق تماس با اشیای آلوده گسترش یابد. گربه‌های جوان و بچه‌گربه‌ها در محیط‌های چند گربه‌ای بیشتر مستعد FCV-URTD می‌باشند (۸). ویروس FCV به عنوان یک ویروس تک سروتیپ می‌باشد (۱۷). مطالعات صورت گرفته توسط Smith و همکاران در سال ۲۰۲۰ و Arcidiaco و همکاران در سال ۲۰۲۴ نقش اثر محافظتی متقابل بالقوه واکسن‌های FCV را تأیید می‌کنند (۱۸، ۱۹). باتوجه به ژنوم RNA بسیار متغیر با تنوع ژنتیکی بالا، نگرانی‌هایی در مورد پیدایش سویه‌های مقاوم به واکسن و عبور از سد ایمنی حاصل از سویه‌های واکسنی موجود، وجود دارد (۱۲، ۱۷، ۲۰). مطالعات قبلی حاکی از آسیب‌پذیری بیشتر گربه‌های واکسینه نشده در برابر بیماری می‌باشد. اگرچه مطالعات قبلی نشان می‌دهد واکسیناسیون می‌تواند از بیماری جلوگیری یا آن را محدود کند. باین حال در مواردی واکسیناسیون در کاهش شیوع بیماری مؤثر واقع نشده است. این موضوع در سال‌های اخیر، در مورد سویه‌های FCV-VSD گزارش شده است (۸، ۲۱، ۲۲). مطالعات گسترده اپیدمیولوژی در مورد FCV در کشورهای مختلف، حاکی از شیوع نسبتاً بالای این ویروس در گربه‌ها می‌باشد. طی سال‌های اخیر مطالعات محدودی در زمینه جداسازی این ویروس در ایران صورت گرفته است (۲۳، ۲۴). از این رو باتوجه به اهمیت بیماری کلیسی ویروس در گربه‌ها،

مطالعه حاضر با هدف بررسی فراوانی عفونت کلیسی ویروس در گربه‌های خانگی و خیابانی و ارزیابی ارتباط بین عوامل خطر شامل سن، سابقه واکسیناسیون، سابقه ابتلا به کلیسی ویروس، تراکم محل نگهداری و محل زندگی گربه‌ها و عفونت FCV انجام شد.

مواد و روش کار

مطالعه حاضر از نوع توصیفی تحلیلی و به روش مقطعی از شهریور ماه سال ۱۴۰۱ تا شهریور ماه سال ۱۴۰۲ به مدت یک سال انجام شد. جمعیت مورد مطالعه شامل گربه‌های خانگی و خیابانی بودند که به دلیل ویزیت سالیانه و یا تصادفات و شکستگی‌ها توسط صاحبان آن‌ها و یا سایر افراد به بیمارستان‌های دامپزشکی شهر تهران ارجاع داده می‌شدند. برای محاسبه حجم نمونه با استفاده از فرمول مطالعات مقطعی و با در نظر گرفتن شیوع کلیسی ویروس که براساس مطالعات قبلی در ایران ۱۳/۳ درصد (۲۴) است، با سطح اطمینان ۹۵ درصد و دقت ۰/۰۵ برابر با ۱۸۰ نمونه محاسبه شد. ضوابط ورود به مطالعه، گربه‌های خانگی یا خیابانی از هر دو جنس و به نسبت مساوی بودند که در گروه‌های سنی زیر ۶ ماه (Kitten)، ۶ ماه تا ۱ سال (Juvenile) و بالای ۱ سال تا ۷ سال (Adult) قرار داشتند.

نمونه‌گیری به صورت دردسترس و اتفاقی از گربه‌هایی انجام شد که براساس معاینه بالینی دامپزشک فاقد هرگونه علائم بیماری کلیسی ویروس، از جمله زخم دهان، ترشحات چشمی، بی‌حالی، لنگش، عفونت دستگاه تنفسی تحتانی و علائم انتریت و واجد معیارهای ورود به مطالعه بودند. پرسش‌نامه جهت جمع‌آوری اطلاعات جمعیت‌شناختی گربه‌ها شامل تاریخ ویزیت، سن، جنس، نژاد، سابقه واکسیناسیون علیه کلیسی ویروس، سابقه ابتلا به کلیسی ویروس، محل زندگی، تراکم محل نگهداری گربه‌ها و خانگی یا خیابانی بودن آن‌ها تهیه گردید. نمونه‌برداری از گربه‌های مورد مطالعه از حلق به وسیله سوآب انجام شد. سوآب‌ها در لوله‌های استریل حاوی فسفات بافر سالین با pH=۷/۵ قرار داده شدند. به منظور جلوگیری از آلودگی‌های باکتریایی و قارچی، آنتی‌بیوتیک‌های پنی‌سیلین و استرپتومایسین و داروی آمفی‌تریسین B به بافر مذکور اضافه گردید و نمونه‌ها با حفظ چرخه سرمایی به آزمایشگاه دانشکده دامپزشکی دانشگاه تخصصی فناوری‌های نوین آمل ارسال شدند. ژنوم RNA ویروس با استفاده از کیت استخراج Viral DNA/RNA extraction (شرکت Intron، کره جنوبی) استخراج گردید. تمام مراحل استخراج طبق پروتکل مندرج در کیت صورت پذیرفت؛ به طور خلاصه نمونه‌ها، طی یک مرحله هضم شیمیایی و آنزیمی (به ترتیب لایزیز بافر و پروتئیناز k) و ۲ مرحله شست‌وشوی ماده ژنتیکی توسط محلول استحصال موجود در کیت از ستون استخراج به دست آمدند. جهت تشخیص RNA ویروس از روش مولکولی RT-PCR دو مرحله‌ای استفاده گردید. در مرحله اول، برای سنتز cDNA، از کیت سنتز cDNA (شرکت سینا کلون، ایران) استفاده گردید. واکنش سنتز cDNA، در طی دو مرحله با حضور ۵ میکرولیتر از RNA استحصال شده در مرحله قبلی، آنزیم M-MuLV Reverse Transcriptase و پرایمر رندوم هگزامر در حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر انجام شد. به منظور پیشبرد آزمون، از پروتکل دمایی مندرج در کیت مذکور استفاده شد. در مرحله بعدی، به منظور تشخیص حضور ویروس از جفت پرایمرهای ORF2-F/ ORF3-R و F1/R1 به وسیله آزمون واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) استفاده گردید (جدول ۱). واکنش PCR با حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر که شامل ۲ میکرولیتر از cDNA در مرحله قبلی، ۱۲/۵ میکرولیتر از Super Master Mix PCR (شرکت یکتا تجهیز) به همراه ۱ میکرولیتر از پرایمر رفت و ۱ میکرولیتر از پرایمر برگشت (شرکت سینا کلون) و ۸/۵ میکرولیتر آب بود در یک سیکل ۴۰ تایی حرارتی (۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، اتصال ۵۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه و سنتز ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۰ ثانیه) صورت گرفت. باندهای موردنظر حاصل از واکنش PCR برای این جفت پرایمرها با استفاده از عمل الکتروفورز روی ژل آگارز ۱/۵ درصد و رنگ آمیزی با رنگ Safe Stain (شرکت سینا ژن) بررسی شد. به منظور تأیید روش استخراج و به دست آوردن بهترین دمای عملکرد پرایمرها از واکنش Biofel ساخت کشور جمهوری چک استفاده گردید و تمام مراحل استخراج مشابه مراحل بود که برای نمونه‌ها استفاده شد.

جدول ۱. پرایمرهای مورد استفاده در آزمون رونوشت‌برداری معکوس.

پرایمر	توالی 5'-3'	سایز قطعه (bp)	منبع
F1	GTTGACCCCTTACTCATACAC	۱۳۶	(۱۶)
R1	CCCTGGGGTTAGGCGC		
ORF2.F	CTGCCCTCTACATGGGAAT		
ORF3.R	GTGTATGAGTAACCCCTCAACCC	۳۲۴	(۱۸)

جدول ۲. تعیین فراوانی آلودگی به کلیسی ویروس به تفکیک متغیرهای مورد مطالعه و تجزیه و تحلیل تک متغیره عوامل خطر مرتبط با آن.

متغیر	طبقه بندی	تعداد نمونه مثبت	تعداد (درصد)	نسبت شانس (OR)	فاصله اطمینان ۹۵ درصد (CI %۹۵)	P*
سن (ماه)	^a ۶ >	۳۸	۶۰ (۶۳/۳)	۱	-	۰/۰۵۴
	۱۲-۶	۲۵	۶۰ (۴۱/۷)	۰/۴۱	۰/۸۶ - ۰/۲۰	۰/۰۱
	< ۱۲	۳۴	۶۰ (۵۶/۷)	۰/۷۵	۱/۵۷ - ۰/۳۶	۰/۴۵
جنس	^a ماده	۴۷	۹۴ (۵۰/۰)	۱	-	۰/۲۷
	نر	۵۰	۸۶ (۵۸/۱)	۱/۴۰	۲/۵۰ - ۰/۷۷	۰/۲۷
نژاد	^a اسکاتیش	۱۹	۳۱ (۶۱/۳)	۱	-	۰/۴۰
	پرشین	۲۲	۳۷ (۵۹/۵)	۰/۹۲	۲/۴۵ - ۰/۳۵	۰/۸۷
	مو کوتاه	۵۶	۱۱۲ (۵۰/۰)	۰/۶۳	۱/۴۲ - ۰/۲۸	۰/۲۶
سابقه واکسیناسیون	^a دارد	۳۶	۷۶ (۴۷/۴)	۱	-	۰/۱۳
	ندارد	۶۱	۱۰۴ (۵۸/۷)	۱/۵۷	۲/۸۶ - ۰/۸۷	۰/۱۳
	^a نداشته	۵۰	۱۰۹ (۴۵/۹)	۱	-	۰/۰۰۱
سابقه ابتلا به کلیسی ویروس	داشته	۴۱	۵۴ (۷۵/۹)	۳/۷۲	۷/۷۱ - ۱/۷۹	۰/۰۰۱
	نامعلوم	۶	۳۵/۳	۰/۶۴	۱/۸۶ - ۰/۲۲	۰/۴۱
	^a انفرادی	۳۲	۳۴/۸	۱	-	۰/۰۰۱
تراکم محل نگهداری	چندتایی	۶۵	۷۳/۹	۵/۳۰	۱۰/۰۵ - ۲/۷۹	۰/۰۱
	^a خانگی	۵۱	۴۶/۸	۱	-	۰/۰۱
	خیابانی	۴۶	۶۴/۸	۲/۰۹	۳/۸۷ - ۱/۱۳	۰/۰۱

* ۰/۲۰ > P از نظر آماری معنی دار نظر گرفته شد. ^a گروه رفرنس (گروهی است که شانس بیماری در مواجهه با هر یک از طبقات متغیرها نسبت به آن گروه محاسبه می شود).

جدول ۳. تجزیه و تحلیل چندمتغیره براساس آزمون رگرسیون لجستیک و تعیین عوامل خطر مرتبط با عفونت کلیسی ویروس گربه ها.

متغیر	طبقه بندی	تعداد نمونه	ضریب بتا	نسبت شانس (فاصله اطمینان) ۹۵ درصد	P *
سابقه ابتلا به کلیسی ویروس	^a نداشته	۱۰۹	-	۱	-
	داشته	۵۴	۱/۳۳	۳/۸۰ (۹/۲۴ - ۱/۵۶)	۰/۰۰۳
	نامعلوم	۱۷	-۰/۵۱	۰/۵۹ (۲/۱۸ - ۰/۱۶)	۰/۴۳
تراکم محل نگهداری	^a انفرادی	۹۲	-	۱	-
	چندتایی	۸۸	۱/۶۳	۵/۱۲ (۱۰/۳۹ - ۲/۵۲)	۰/۰۰۱
	^a خانگی	۱۰۹	-	۱	-
محل زندگی	خیابانی	۷۱	۰/۶۷	۱/۹۷ (۴/۱۳ - ۱/۱۲)	۰/۰۴
	ثابت مدل	-	-۱/۱۵	۰/۳۱	۰/۰۰۹

* ۰/۰۵ > P از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد. ^a گروه رفرنس (گروهی است که شانس بیماری در مواجهه با هر یک از طبقات متغیرها نسبت به آن گروه محاسبه می شود).

جهت تحلیل داده ها، عفونت کلیسی ویروس در گربه ها به صورت فراوانی مطلق و نسبی بیان شد. فراوانی و فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای آن محاسبه گردید. با استفاده از داده های پرسش نامه ارزیابی ارتباط بین عوامل خطر و عفونت FCV انجام گردید. عوامل خطر بالقوه به گروه هایی تقسیم شدند که شامل سن گربه (زیر ۶ ماه، ۶ ماه تا ۱ سال و بیشتر از ۱ سال)، جنس (نر و ماده)، نژاد (مو کوتاه، پرشین و اسکاتیش)، سابقه واکسیناسیون علیه کلیسی ویروس (دارد یا ندارد)، سابقه کلیسی ویروس (دارد یا ندارد)، تراکم محل نگهداری گربه ها (انفرادی و یا چندتایی) و محل زندگی (خانگی، خیابانی) بودند.

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۷ (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) انجام شد. برای انتخاب متغیرها برای گنجاندن در تحلیل چندمتغیره، از تحلیل تک متغیره با استفاده از آزمون کای اسکوئر (Chi-squared test) استفاده شد. متغیرهایی با مقدار $P < ۰/۲۰$ برای گنجاندن در تحلیل چندمتغیره در نظر گرفته شدند (۲۵). تحلیل چندمتغیره مبتنی بر استفاده از رگرسیون

لجستیک و با روش حذف رو به عقب (Backward elimination) بود. وجود هرگونه اثر متقابل (Interaction) بین متغیرها در مدل نهایی سنجیده شد. برازش مدل با استفاده از تست برازش Hosmer-Lemeshow به دست آمد که مقدار $P < 0.05$ برازش مدل کافی را پیشنهاد می‌کند (۲۶). نسبت شانس و مقادیر فاصله اطمینان ۹۵ درصد محاسبه شد و $P < 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج شیوع کلیسی ویروس براساس آزمون RT-PCR و عوامل خطر مرتبط با کلیسی ویروس براساس تجزیه و تحلیل

تک‌متغیره: از ۱۸۰ نمونه موردبررسی، ۹۷ گربه (۵۳/۸۸ درصد) با فاصله اطمینان ۹۵ درصد بین ۴۶/۳۲ تا ۶۱/۳۳ درصد آلوده به کلیسی ویروس بودند. همان‌طور که در جدول ۲ مشاهده می‌گردد، فراوانی کلیسی ویروس برحسب متغیرهای مورد مطالعه آمده است. فراوانی کلیسی ویروس در گروه سنی زیر ۶ ماه ۶۳/۳ درصد به دست آمد که بیشتر از سایر گروه‌های سنی بود. همچنین فراوانی این ویروس در جنس نر بیشتر بود (۵۸/۱ درصد) ولی از نظر آماری معنی‌دار نبودند. بیشترین نژاد موردبررسی در مطالعه حاضر نژاد گربه‌های مو کوتاه بودند که فراوانی آلودگی به کلیسی ویروس در آن‌ها برابر با ۵۰ درصد بود که کمتر از دو نژاد اسکاتیش و پرشین گزارش شد. گربه‌هایی که سابقه واکسیناسیون نداشتند ۵۸/۷ درصد آلودگی به این ویروس را نشان دادند، اما از لحاظ آماری ارتباط معنی‌داری بین آن‌ها دیده نشد. گربه‌هایی که سابقه کلیسی ویروس داشتند ۷۵/۹ درصد آلوده به این ویروس بودند و فراوانی بالاتری در آن‌ها دیده شد. گربه‌هایی که به‌صورت چندتایی نگهداری می‌شدند و گربه‌های خیابانی فراوانی بیشتری از آلودگی را داشتند که به ترتیب فراوانی کلیسی ویروس در آن‌ها برابر با ۷۳/۹ درصد و ۶۴/۸ درصد بود که ارتباط معنی‌داری بین این سه متغیر و آلودگی به کلیسی ویروس وجود داشت ($P < 0.05$) (جدول ۲).

نتایج عوامل خطر مرتبط با کلیسی ویروس براساس تجزیه و تحلیل چند متغیره: براساس تجزیه و تحلیل تک‌متغیره تعداد

پنج متغیر شامل سن، سابقه واکسیناسیون، سابقه ابتلا به کلیسی ویروس، تراکم محل نگهداری و محل زندگی گربه‌ها دارای P -value زیر ۰/۲ بودند و وارد مدل رگرسیون لجستیک نهایی شدند. سه متغیر سابقه ابتلا به کلیسی ویروس، تراکم محل نگهداری و محل زندگی گربه‌ها ارتباط معنی‌داری با میزان فراوانی آلودگی به عفونت کلیسی ویروس دارد. در گربه‌هایی که سابقه ابتلا به کلیسی ویروس داشتند، شانس آلودگی به کلیسی ویروس نسبت به گروه رفرنس (گربه‌هایی که سابقه ابتلا نداشتند) ۳/۸۰ برابر با فاصله اطمینان ۹۵ درصد (۹/۲۴ - ۱/۵۶) بود ($P = 0.003$). همچنین شانس آلودگی به عفونت کلیسی ویروس گربه‌هایی که تراکم محل نگهداری آن‌ها به‌صورت چندتایی بود نسبت به گربه‌هایی که به‌صورت انفرادی نگهداری می‌شدند، ۵/۱۲ برابر با فاصله اطمینان ۹۵ درصد (۱۰/۳۹ - ۲/۵۲) بود ($P = 0.001$). در گربه‌های خیابانی نیز شانس آلودگی به عفونت کلیسی ویروس ۱/۹۷ برابر با فاصله اطمینان (۴/۱۳ - ۱/۱۲) نسبت به گربه‌های خانگی به دست آمد ($P = 0.004$). اثر متقابل بین متغیرهای سن و سابقه واکسیناسیون، محل زندگی گربه‌ها و تراکم محل نگهداری، سابقه ابتلا به کلیسی ویروس و تراکم محل نگهداری و در نهایت سابقه ابتلا به کلیسی ویروس و محل زندگی گربه‌ها سنجیده شد و هیچ‌یک از آن‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبودند (جدول ۳). برای مدل نهایی، آزمون نیکویی برازش نشان داد برازش مدل رگرسیون لجستیک دو جمله‌ای در سطح خوب ارزیابی می‌شود ($P = 0.15$).

بحث

کلیسی ویروس گربه (FCV) یک ویروس بسیار مسری است که در گربه‌ها یافت می‌شود و عامل عفونت‌های تنفسی فوقانی و دهان است (۲۱، ۲۲). در مطالعه حاضر، FCV در ۹۷ مورد از ۱۸۰ مورد (۵۳/۸۸ درصد) شناسایی شد. مطالعات قبلی حاکی از گستره جهانی کلیسی ویروس گربه‌ای در جمعیت گربه‌ها در سراسر جهان است. میزان این فراوانی در بسیاری از کشورهای اروپایی از نسبت بسیار بالایی برخوردار است. این میزان در کشورهایی مانند فرانسه، انگلستان، پرتغال، روسیه و آلمان به ترتیب ۲۶ درصد، ۱۶ درصد، ۲۳ درصد، ۲۵/۷ درصد و ۲۳ درصد بوده است. Zheng و همکاران در سال ۲۰۲۱ در مطالعه‌ای با بررسی میزان شیوع بیماری کلیسی ویروس گربه در گربه‌های استان گوانگجو چین، درصد شیوع را ۴۳ درصد گزارش دادند (۲۷). Xu و همکاران در سال ۲۰۱۷ در مطالعه‌ای دیگر در شهر پکن کشور چین، میزان شیوع بیماری کلیسی ویروس گربه را ۴۶/۳ درصد گزارش کردند (۲۸). Berger و همکاران در سال ۲۰۱۵ میزان شیوع بیماری کلیسی ویروس در گربه‌های کشور سوئیس را به ترتیب در گربه‌های با علائم مشکوک ۴۵ درصد و در گربه‌های سالم

۸ درصد گزارش دادند (۲۹). مطالعات صورت گرفته در سایر کشورها هم گستره بالای این بیماری (۳۵/۱۹ الی ۴۵ درصد) را نشان می دهد. این میزان نسبتاً بالای شیوع در مطالعات مختلف می تواند به عواملی نظیر موقعیت جغرافیایی، جمعیت نمونه گیری شده و حجم نمونه بستگی داشته باشد.

مطالعات بسیار محدودی در رابطه با شیوع کلیسی ویروس گربه سانان در ایران صورت گرفته است. Najafi و همکاران در سال ۲۰۱۴ در مطالعه ای به بررسی مولکولی و بالینی شیوع کلیسی ویروس گربه پرداختند و میزان آلودگی کلیسی ویروس در گربه ها را ۴۳ درصد گزارش نمودند و همچنین جداسازی ۱۰۰ درصدی از تمام گربه های مورد مطالعه دارای URTD را نشان دادند (۲۳). باتوجه به میزان نسبتاً بالای آلودگی به دست آمده در مطالعه حاضر، این طور به نظر می رسد گردش بالای FCV در جمعیت میزبان حساس، ممکن است موجب رخداد جهش های سازگار کننده در ویروس شده، در نتیجه انتقال آن افزایش یافته و شیوع آن بیشتر گردد (۳۰).

در مطالعه حاضر، فراوانی عفونت کلیسی ویروس در گروه سنی زیر ۶ ماه ۶۳/۳ درصد به دست آمد که در مقایسه با گربه های ۶ تا ۱۲ ماه (۴۱/۷ درصد) میزان آلودگی بیشتری نشان دادند. این نتایج با یافته های ذکر شده توسط سایر محققین مطابقت دارد (۳۱، ۳۲). دلایل مختلفی در ترسیم این الگوی شیوع وابسته به سن مؤثر می باشند. یکی از این دلایل مهم وجود آنتی بادی مادری و میزان پایداری آن می باشد. در یک مطالعه، میزان میانگین نیمه عمر آنتی بادی مادری ناشی از FCV، ۱۵ روز و تداوم آن ها ۱۰ تا ۱۴ هفته تعیین شد. تداوم و پایداری آنتی بادی به مدت تقریباً ۳ ماه دلیل قابل توجهی برای کاهش ابتلا و شیوع در سن پایین است (۳۳، ۳۴). مکانیسم دیگر، پاسخ ایمنی برای کسب مقاومت در برابر عفونت در گربه های مسن تر (بیش از ۳ سال) در مقایسه با گربه های جوان تر می باشد، که بر میزان تیترو ویروسی که به خارج از بدن انتشار می یابد تأثیر می گذارد. این مسئله به نوبه خود بر میزان عیار ویروسی موجود در نمونه هم تأثیر گذار است. دلیل دیگر این است که گربه های مسن تر در مقایسه با گربه های جوان تر سابقه واکسیناسیون بیشتری دارند که به تکامل پاسخ ایمنی بهتری در حیوانات مسن تر در مقایسه با حیوانات جوان تر منجر می گردد (۳۵).

آلودگی به ویروس کلیسی گربه سانان (FCV) در جمعیت عمومی گربه ها شایع است. مطالعات قبلی بیانگر وجود یک ارتباط مشخص بین تراکم گربه ها در یک محل زندگی و میزان شانس ابتلا و آلودگی به ویروس می باشد. این میزان در گربه هایی که در محیط هایی با نظارت و وضعیت بهداشتی خوب و همچنین در تراکم کمتر زندگی می کنند، مانند محیط های خانگی در مقایسه با گربه هایی که در تراکم بالا در پناهگاه ها و به صورت خیابانی می باشند، کمترین آلودگی را نشان می دهد. علت این مسئله را می توان به استرس بالای موجود در محل زندگی در این مکان ها و افزایش تماس میزبان ها با یکدیگر که شرایط مناسبی برای انتشار سریع این ویروس فراهم می کنند، مرتبط دانست (۳۵-۳۸).

نتایج مطالعه Duclax و همکاران در سال ۲۰۲۴ نشان دهنده شیوع ویروس در گربه های سالمی است که به تعداد کمتر از ۴ گربه در یک محل نگهداری می شوند (۲/۵ درصد) و گربه های سالمی که به صورت گروه های ۴ تایی و بیشتر نگهداری می شوند (۳۲ درصد). همچنین شیوع این عفونت در گربه هایی که در پناهگاه ها و در جمعیت هایی با تراکم بالا نگهداری می شوند تا ۹۰ درصد نیز گزارش شده است (۳۹). این شیوع بالا با توانایی کلیسی ویروس گربه برای ایجاد درگیری بدون علامت در ناحیه اوروفارنکس برخی گربه ها مشخص شده است (۴۰). محیط های با تراکم بالای جمعیت گربه ها، موجب تسهیل گردش بالای ویروس در جمعیت میزبان های حساس می گردد و در نهایت امکان ارائه مستمر سویه های جدید FCV را فراهم می کند. آلوده شدن یک گربه به بیش از یک سویه ویروس می تواند به رویدادهای نوترکیبی منجر شود و تنوع ژنتیکی را افزایش دهد. این مورد اخیر ممکن است با انتخاب واریانتهای آنتی ژنی مرتبط باشد که از پاسخ ایمنی جمعی فرار می کند و از این طریق، عفونت اندمیک در جمعیت گربه ها را امکان پذیر می سازد (۴۱). نتایج مطالعه حاضر نشان داد تراکم گربه ها در محل زندگی تأثیر معنی داری بر شیوع کلیسی ویروس گربه ها دارد.

از دیگر عوامل مؤثر بر شیوع کلیسی ویروس، محل زندگی گربه ها می باشد که در مواردی با فاکتور تراکم همراه می شود. چنان که در مطالعه حاضر مشخص شد میزان شیوع کلیسی ویروس گربه سانان در گربه های خیابانی بیشتر از گربه های خانگی بود. نتایج مطالعه Dall'Ara و همکاران در سال ۲۰۱۹ که به بررسی میزان شیوع کلیسی ویروس گربه سانان در کلنی های گربه های خیابانی در ایتالیا پرداختند نشان داد ۸۵ درصد از گربه های خیابانی از لحاظ آنتی بادی برای FCV مثبت بودند (۴۱). در مطالعه دیگر که توسط Hamdan و همکاران در سال ۲۰۲۱، در شهر موصل عراق صورت گرفت، میزان آلودگی در گربه های خانگی و خیابانی به ترتیب ۴۵/۵ درصد و ۴۹/۱

در گربه‌های مبتلا به فرم حاد بیماری، FCV در تمام مایعات دفعی بدن قابل ردیابی می‌باشد. در بیشتر گربه‌ها، ویروس طی یک دوره ۳۰ روزه از بدن حذف می‌گردد. البته در برخی موارد، به دلیل کلونیزه شدن ویروس در لوزه‌ها و سایر بافت‌ها، حیوان به حامل بیماری تبدیل شده و حتی مدت‌ها پس از بهبودی نیز قادر به دفع ویروس خواهد بود (۴۰). در مطالعه Spiri و همکاران در سال ۲۰۲۲ گزارش شده است که کلیسی ویروس گربه می‌تواند از طریق مکانیسم‌های مختلف در گربه‌های حامل سالم از سیستم نظارتی ایمنی میزبان فرار کند و در مواردی گربه‌های آلوده مادام‌العمر حامل ویروس باشند (۴۲)؛ بنابراین شیوع بالای کلیسی ویروس در یک جمعیت می‌تواند به عوامل دیگری مانند حضور گربه‌های حامل و آلوده در جمعیت گربه‌ها بستگی داشته باشد که به صورت مداوم ویروس را منتشر می‌کنند و موجب آلودگی گربه‌های دیگر می‌شوند (۴۱). در مطالعه حاضر تاریخچه ابتلای حیوان به بیماری FCV مورد توجه قرار گرفت. نتایج نشان‌دهنده میزان نسبتاً بالای موارد مثبت آلودگی در گروهی از حیوانات مورد مطالعه بوده است.

این‌طور به نظر می‌رسد که این نتایج را می‌توان با توانایی ویروس در ایجاد عفونت پایدار مرتبط دانست. گربه‌هایی که حامل مزمن ویروس باشند در شرایط خاصی، مانند استرس یا ضعف سیستم ایمنی، ویروس را مجدداً فعال می‌کنند. این وضعیت می‌تواند به عفونت مجدد یا انتقال ویروس به گربه‌های دیگر منجر شود؛ بنابراین مدیریت بهداشتی مناسب، واکسیناسیون منظم و کاهش استرس محیطی می‌تواند به کاهش خطر عفونت مجدد کمک کند.

میزان بالای آلودگی به ویروس کلیسی گربه (۵۳/۸۸ درصد) در مطالعه حاضر نسبت به پیش‌بینی‌های قبلی می‌تواند به چند عامل مهم نسبت داده شود. نخست، گردش بالای ویروس در جمعیت مورد مطالعه، به‌ویژه در گربه‌های خیابانی و گربه‌هایی که به صورت چندتایی نگهداری می‌شوند، موجب افزایش تماس بین میزبان‌ها و تسهیل انتشار ویروس شده است. دوم، حضور حاملان بدون علامت نقش قابل توجهی در حفظ و انتشار ویروس دارد، چراکه گربه‌های سالم آلوده می‌توانند برای مدت طولانی ویروس را دفع کرده و سایر حیوانات را آلوده کنند. سوم، سابقه ابتلا و واکسیناسیون متنوع گربه‌ها ممکن است بر نتایج RT-PCR تأثیر گذاشته باشد؛ برخی حیوانات پیش‌تر مبتلا یا واکسینه شده بودند و واکسیناسیون با سویه زنده اصلاح‌شده نیز می‌تواند باعث مثبت شدن کاذب نمونه‌ها شود. چهارم، شرایط محیطی و تراکم جمعیت گربه‌ها در محل نگهداری، به‌ویژه در محیط‌های خیابانی یا گروهی، گردش ویروس را افزایش داده و شانس ابتلا را بالا می‌برد. در نهایت، ویژگی ژنتیکی ویروس کلیسی با تنوع بالا و توانایی ایجاد سویه‌های جدید از طریق رویدادهای نوترکیبی، امکان عفونت مجدد و شیوع گسترده‌تر را فراهم می‌کند. ترکیب این عوامل می‌تواند توضیح‌دهنده میزان بالای آلودگی مشاهده‌شده در مطالعه حاضر باشد.

نتیجه‌گیری نهایی: مطالعه حاضر فراوانی نسبتاً بالای عفونت با FCV را در جمعیت مورد مطالعه نشان داد و بر نقش عوامل مختلفی، از جمله سن، محل زندگی (خانگی یا خیابانی)، تراکم جمعیت و وضعیت ایمنی میزبان در میزان آلودگی تأکید داشت. اهمیت فاکتورهای محیطی و ایمنی در اپیدمیولوژی بیماری با تفاوت شیوع بین گربه‌های خیابانی و خانگی، همراه با شیوع بالاتر در سنین پایین‌تر برجسته می‌گردد. همچنین میزان بالای آلودگی در مطالعه حاضر (۵۳/۸۸ درصد)، همراه با نتایج مطالعات قبلی داخلی و بین‌المللی، بیانگر ظرفیت بالای FCV برای بقا، گسترش و ایجاد تنوع ژنتیکی (به دنبال فرایندهای نوترکیب در طی عفونت‌های هم‌زمان دو وارینت ژنتیکی متفاوت و موتاسیون‌های احتمالی در طی فرایند همانندسازی ژنوم ویروس) می‌باشد. حضور و گردش حاملان بدون علامت ویروس و توانایی بالقوه آن در ایجاد عفونت‌های پایدار، تهدیدی مهم برای کنترل بیماری در جمعیت گربه‌ها تلقی می‌شود. با توجه به موارد ذکر شده، طراحی و اجرای برنامه‌های پایدار و اساسی به منظور تقویت و ارتقای برنامه‌های واکسیناسیون، طراحی و تولید واکسن‌های جدید که از لحاظ آنتی‌ژنی شباهت بالایی با سویه‌های در حال گردش در کشور داشته باشد، کاهش تراکم حیوانات در محل‌های نگهداری، کنترل جمعیت گربه‌ها، بهبود شرایط بهداشتی و اجرای طرح‌های پایش منظم، به عنوان راهکارهای مؤثر در پیشگیری و کنترل FCV پیشنهاد می‌شود.

از محدودیت‌های مطالعه حاضر، گزارش فراوانی بیش‌ازحد آلودگی می‌باشد که یکی از دلایل آن احتمال مواجهه پیشین برخی از گربه‌ها با کلیسی ویروس است. همچنین واکسیناسیون اخیر گربه‌ها با سویه زنده اصلاح‌شده ویروس می‌تواند به نتیجه مثبت کاذب منجر گردد. علاوه بر این، روش نمونه‌گیری راحت و اتفاقی نیز می‌تواند دلیل آن باشد. در این روش، نمونه‌ها براساس دسترسی آسان انتخاب

می‌شوند و ممکن است شامل تعداد بیشتری از حیوانات در معرض خطر بالاتر یا با سابقه ابتلا به بیماری باشند که در نتیجه فراوانی مشاهده‌شده را نسبت به جمعیت عمومی بالاتر نشان می‌دهد. با این حال جهت رفع این محدودیت در بررسی عوامل خطر رخداد این بیماری، هر دو متغیر سابقه واکسیناسیون و سابقه ابتلاء به بیماری در مدل گنجانده شدند تا نسبت شانس تعدیل‌شده با در نظر گرفتن اثر مخدوشگری این دو متغیر به دست آید.

ملاحظات اخلاقی

تمام مراحل و آزمایش‌های حیوانی مطالعه با کد اخلاق: IR.IAU.BABOL.REC.1402.023 در کمیته اخلاق پژوهش‌های حیوانی دانشگاه آزاد اسلامی واحد بابل تأیید و مطابق با پروتکل‌های اخلاقی تحقیقات بر روی حیوانات انجام شده است.

حامی مالی

مطالعه حاضر حاصل پایان‌نامه خانم نسترن سادات نجفی بهابادی برای اخذ درجه دکتری حرفه‌ای در رشته دامپزشکی از دانشگاه آزاد اسلامی واحد بابل بود و هیچ‌گونه کمک مالی از سازمانی‌های دولتی، خصوصی و غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

سپاسگزاری

بدین‌وسیله از مجموعه دانشگاه آزاد اسلامی واحد بابل و دانشگاه تخصصی فناوری‌های نوین آمل که در اجرای مطالعه حاضر یاری رساندند، صمیمانه تشکر می‌شود.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع در ارتباط با این مطالعه وجود ندارد.

References

1. Liu D, Zheng Y, Yang Y, Xu X, Kang H, Jiang Q, et al. Establishment and application of ERA-LFD method for rapid detection of feline calicivirus. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2022;106(4):1651-1661. [doi: 10.1007/s00253-022-11785-6](https://doi.org/10.1007/s00253-022-11785-6) PMID: 35089398
2. Wei Y, Zeng Q, Gou H, Bao S. Update on feline calicivirus: viral evolution, pathogenesis, epidemiology, prevention and control. *Front Microbiol*. 2024;2(15):1388420. [doi: 10.3389/fmicb.2024.1388420](https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1388420) PMID: 38756726
3. Radford A, Afonso M, Sykes JE. Feline calicivirus infections. In: Sykes JE, editor. 5th ed. *Greene's Infectious Diseases of the Dog and Cat*. St. Louis, Missouri, USA: Elsevier; 2023.p.443-454.
4. Wang D, Zhu J, Yang H, Lyu Y. Epidemiology and molecular characterization of feline calicivirus in Beijing, China. *Animals*. 2025;15(4):494. [doi: 10.3390/ani15040494](https://doi.org/10.3390/ani15040494) PMID: 40002976
5. Mao J, Ye S, Li Q, Bai Y, Wu J, Xu L, et al. Molecular characterization and phylogenetic analysis of feline calicivirus isolated in Guangdong Province, China from 2018 to 2022. *Viruses*. 2022;14(11):2421. [doi: 10.1186/s12985-024-02319-9](https://doi.org/10.1186/s12985-024-02319-9) PMID: 36366519
6. Tian J, Liu D, Liu Y, Wu H, Jiang Y, Zu S, et al. Molecular characterization of a feline calicivirus isolated from tiger and its pathogenesis in cats. *Vet. Microbiol*. 2016;192:110-117. [doi: 10.1016/j.vetmic.2016.07.005](https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.07.005) PMID: 27527772

7. Meyer A, Kershaw O, Klopffleisch R. Feline calicivirus-associated virulent systemic disease: not necessarily a local epizootic problem. *Surgery*. 2011;29(12):129-37. doi: [10.1136/vr.d160](https://doi.org/10.1136/vr.d160) PMID: [21565883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21565883/)
8. Bordicchia M, Fumian TM, Van Brussel K, Russo AG, Carrai M, Le SJ, et al. Feline calicivirus virulent systemic disease: Clinical epidemiology, analysis of viral isolates and in vitro efficacy of novel antivirals in Australian outbreaks. *Viruses*. 2021;13(10):2040. doi: [10.3390/v13102040](https://doi.org/10.3390/v13102040) PMID: [34696470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34696470/)
9. Balboni A, Verin R, Buldrini I, Zamagni S, Morini M, Terrusi A, et al. Natural cases of polyarthritis associated with feline calicivirus infection in cats. *Vet Res Commun*. 2022;46(2):613-9. doi: [10.1007/s11259-022-09933-4](https://doi.org/10.1007/s11259-022-09933-4) PMID: [35511315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35511315/)
10. Sosnovtsev SV, Green KY. Identification and genomic mapping of the ORF3 and VPg proteins in feline calicivirus virions. *Virology*. 2000;277(1):193-203. doi: [10.1006/viro.2000.0579](https://doi.org/10.1006/viro.2000.0579)
11. Yang Y, Liu Z, Chen M, Feng K, Qi R, Zheng Y, et al. Classification of genotypes based on the VP1 gene of feline calicivirus and study of cross-protection between different genotypes. *Front Microbiol*. 2023;14:1226877. doi: [10.3389/fmicb.2023.1226877](https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1226877) PMID: [37614595](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37614595/)
12. Coyne KP, Christley RM, Pybus OG, Dawson S, Gaskell RM, Radford AD. Large-scale spatial and temporal genetic diversity of feline calicivirus. *J Virol*. 2012;86(20):11356-11367. doi: [10.1128/jvi.00701-12](https://doi.org/10.1128/jvi.00701-12) PMID: [22855496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22855496/)
13. Sato Y, Ohe K, Murakami M, Fukuyama M, Furuhashi K, Kishikawa S, et al. Phylogenetic analysis of field isolates of feline calicivirus (FCV) in Japan by sequencing part of its capsid gene. *Vet Res Commun*. 2002;26:205-219. doi: [10.1023/A:1015253621079](https://doi.org/10.1023/A:1015253621079) PMID: [12090292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12090292/)
14. Zhang SJ, Su D, Zhao SB, Xing JY, Zeng L, Wang J, et al. Isolation, identification, and genetic evolution analysis of VP1 gene of feline calicivirus strain ZZ202306. *Int J Mol Sci*. 2025;26(6):2565. doi: [10.3390/ijms26062565](https://doi.org/10.3390/ijms26062565) PMID: [40141207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40141207/)
15. Gao YW, Xia XZ, Hu RL, Huang G, Xu CZ, Wang TD. Characterization and hypervariable region analysis of two feline calicivirus isolates from cheetah and tiger. *Chin J Prev Vet Med*. 2003;25(3):179-182.
16. Di Martino B, Di Rocco C, Ceci C, Marsilio F. Characterization of a strain of feline calicivirus isolated from a dog faecal sample. *Vet Microbiol*. 2009;139(1-2):52-57. doi: [10.1016/j.vetmic.2009.04.033](https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.04.033)
17. Afonso MM, Pinchbeck GL, Smith SL, Daly JM, Gaskell RM, Dawson S, et al. A multi-national European cross-sectional study of feline calicivirus epidemiology, diversity and vaccine cross-reactivity. *Vaccine*. 2017;35(20):2753-2760. doi: [10.1016/j.vaccine.2017.03.030](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.030) PMID: [28389099](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28389099/)
18. Smith SL, Afonso MM, Pinchbeck GL, Gaskell RM, Dawson S, Radford AD. Temporally separated feline calicivirus isolates do not cluster phylogenetically and are similarly neutralised by high-titre vaccine strain FCV-F9 antisera in vitro. *J Feline Med Surg*. 2020;22(6):602-607. doi: [10.1177/1098612X19866521](https://doi.org/10.1177/1098612X19866521) PMID: [31411533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31411533/)
19. Arcidiaco S, Schreiber P, Poincelot L, Loukeri S, Lesbros C, Gueguen S. Vaccines efficacy against infection with circulating feline calicivirus after one single injection: Comparison of Leucofeligen™ FeLV/RCP and Purevax™ RCPFeLV vaccines. *Vaccine*. 2024;42(26):126393. doi: [10.1016/j.vaccine.2024.126393](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.126393) PMID: [39332239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39332239/)
20. Phongroop K, Rattanasrisomporn J, Piewbang C, Tangtrongsup S, Rungpipat A, Techangamsuwan S. Molecular epidemiology and strain diversity of circulating feline calicivirus in Thai cats. *Front Vet Sci*. 2024;11:1377327. doi: [10.3389/fvets.2024.1377327](https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1377327) PMID: [38887538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38887538/)
21. Di Martino B, Lanave G, Di Profio F, Melegari I, Marsilio F, Camero M, et al. Identification of feline calicivirus in cats with enteritis. *Transbound Emerg Dis*. 2020;67(6):2579-2588. doi: [10.1111/tbed.13605](https://doi.org/10.1111/tbed.13605) PMID: [32359195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32359195/)

22. Caringella F, Elia G, Decaro N, Martella V, Lanave G, Varello K, et al. Feline calicivirus infection in cats with virulent systemic disease, Italy. *Res Vet Sci*. 2019;124:46-51. [doi: 10.1016/j.rvsc.2019.02.008](https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2019.02.008) PMID: [30844542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30844542/)
23. Najafi H, Madadgar O, Jamshidi S, Langeroudi AG, Lemraski MD. Molecular and clinical study on prevalence of feline herpesvirus type 1 and calicivirus in correlation with feline leukemia and immunodeficiency viruses. *Vet Res Forum*. 2014;5(4):225. PMID: [25610576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25610576/)
24. Avizeh R, Seyfi Abad Shapouri MR, Mosallanejad B, Faridan Esfahani F. Determination of Feline calicivirus in cats in Ahvaz district, Southwest of Iran by RT-PCR (a preliminary study). *J Veterinary Sci Technol*. 2013;5(2):62-69. [doi: 10.22067/veterinary.v5i2.17303](https://doi.org/10.22067/veterinary.v5i2.17303)
25. Dohoo IR. Logistic regression. In: Dohoo IR, Martin SW, Stryhn H. editors. 2nd ed. *Veterinary epidemiologic research*. VER, Incorporated. Charlottetown, Prince Edward Island, Canada. 2009.p.335-363.
26. Hosmer DW Jr, Lemeshow S, Sturdivant RX. *Applied logistic regression*. John Wiley & Sons. Hoboken, New Jersey, USA. 2013.
27. Zheng M, Li Z, Fu X, Lv Q, Yang Y, Shi F. Prevalence of feline calicivirus and the distribution of serum neutralizing antibody against isolate strains in cats of Hangzhou, China. *J Vet Sci*. 2021;22(5):e73. [doi: 10.4142/jvs.2021.22.e73](https://doi.org/10.4142/jvs.2021.22.e73) PMID: [34553518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34553518/)
28. Xu C, Hu S, Chen S, Liu C, Liu Y, Lv Y. Epidemiologic investigation of feline FHV and FCV infection in Beijing. *Chin J Vet Med*. 2017;53:23-26. [doi: 10.3390/ani15040494](https://doi.org/10.3390/ani15040494)
29. Berger A, Willi B, Meli ML, Boretti FS, Hartnack S, Dreyfus A, et al. Feline calicivirus and other respiratory pathogens in cats with Feline calicivirus-related symptoms and in clinically healthy cats in Switzerland. *BMC Vet Res*. 2015;11:1-12. [doi: 10.1186/s12917-015-0595-2](https://doi.org/10.1186/s12917-015-0595-2) PMID: [26566897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26566897/)
30. Cao L, Li Q, Shi K, Wei L, Ouyang H, Ye Z, et al. Isolation and phylogenetic analysis of feline calicivirus strains from various region of China. *Anim Dis*. 2022;2(1):16. [doi: 10.1186/s44149-022-00047-7](https://doi.org/10.1186/s44149-022-00047-7)
31. Lobova D, Kleinova V, Konvalinova J, Cerna P, Molinkova D. Laboratory diagnostics of selected feline respiratory pathogens and their prevalence in the Czech Republic. *Vet Med*. 2019;64(1). [doi: 10.17221/93/2017-VETMED](https://doi.org/10.17221/93/2017-VETMED)
32. Hamdan AK, Al-Baroodi SY. Molecular investigation of feline calicivirus in cats in Mosul city, Iraqi *J Vet Sci*. 2022; 36(3):731-735 2022. [doi: 10.33899/ijvs.2022.131706.1993](https://doi.org/10.33899/ijvs.2022.131706.1993)
33. Johnson RP, Povey RC. Transfer and decline of maternal antibody to feline calicivirus. *The Can Vet J*. 1983;24(1):6. PMID: [17422220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17422220/)
34. Coyne KP, Jones BRD, Kipar J, Chantrey CJ, Porter PJ, et al. Lethal outbreak of disease associated with feline calicivirus infection in cats. *Vet Rec*. 2006;544-550. [doi: 10.1136/vr.158.16.544](https://doi.org/10.1136/vr.158.16.544) PMID: [16632527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16632527/)
35. Tian J, Kang H, Huang J, Li Z, Pan, Y, Li Y, et al. Feline calicivirus strain 2280 p30 antagonizes type I interferon-mediated antiviral innate immunity through directly degrading IFNAR1 mRNA. *PLoS Pathog*. 2020;16(10):e1008944. [doi: 10.1371/journal.ppat.1008944](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008944)
36. Wu H, Huang J, Liu Y, Pan Y, Li Y, Miao Q, et al. Feline calicivirus proteinase-polymerase protein degrades mRNAs to inhibit host gene expression. *Virol J*. 2021;95(13):10-1128. [doi: 10.1128/jvi.00336-21](https://doi.org/10.1128/jvi.00336-21) PMID: [33853967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33853967/)
37. Tran V, Kelman M, Ward M, Westman M. Risk of feline immunodeficiency virus (FIV) infection in pet cats in Australia is higher in areas of lower socioeconomic status. *Animals*. 2019;9(9):592. [doi: 10.3390/ani9090592](https://doi.org/10.3390/ani9090592) PMID: [31438632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31438632/)

38. Hofmann-Lehmann R, Hosie MJ, Hartmann K, Egberink H, Truyen U, Tasker S, et al. Calicivirus infection in cats. *Viruses*. 2022;14(5):937. doi: [10.3390/v14050937](https://doi.org/10.3390/v14050937) PMID: [35632680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35632680/)
39. Duclos AA, Guzmán Ramos PJ, Mooney CT. Virulent systemic feline calicivirus infection: a case report and first description in Ireland. *Ir Vet J*. 2024;77(1):1. doi: [10.1186/s13620-024-00262-3](https://doi.org/10.1186/s13620-024-00262-3) PMID: [38336785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38336785/)
40. Asif S, Yingkun D, Meng C. Unlocking the secrets of Feline calicivirus: advances in structural and nonstructural proteins and its role as a key model for other Caliciviruses. *J Virol*. 2025;22(1):1-13. doi: [10.1186/s12985-025-02750-6](https://doi.org/10.1186/s12985-025-02750-6) PMID: [40399981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40399981/)
41. Dall'Ara P, Labriola C, Sala E, Spada E, Magistrelli S, Lauzi S. Prevalence of serum antibody titres against feline panleukopenia, herpesvirus and calicivirus infections in stray cats of Milan, Italy. *Prev Vet Med*. 2019;167:32-38. doi: [10.1016/j.prevetmed.2019.03.010](https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2019.03.010) PMID: [31027718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31027718/)
42. Spiri AM, Novacco M, Meli ML, Stirn M, Riond B, Fogle JE, et al. Modified-live feline calicivirus vaccination elicits cellular immunity against a current feline calicivirus field strain in an experimental feline challenge study. *Viruses*. 2021;13(9):1736. doi: [10.3390/v13091736](https://doi.org/10.3390/v13091736) PMID: [34578316](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34578316/)