

ВЛИЯНИЕ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРЕПАРАТА «ФОРВЕТ» НА СКОРОСТЬ ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ СОБАК, ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАРВОВИРУСНЫМ ЭНТЕРИТОМ (CPV)

МЕЛАНИ Х.В.¹ – главный ветеринарный врач ветеринарной клиники «Panamera Vet»
(195273, Санкт-Петербург, ул. Руставели, д. 12)

МАКАРОВА Л.В.¹ – главный ветеринарный врач ветеринарной клиники «Четыре лапы»
(392000, Тамбов, ул. Студенецкая набережная, д. 25)

ЗВЯГИН А.А.² – ветеринарный врач общей практики ветеринарной клиники «Panamera Vet»
(195273, Санкт-Петербург, ул. Руставели, д. 12)

ВОВНЕНКО Ю. В.² – ветеринарный врач ветеринарной клиники «Четыре лапы»
(392000, Тамбов, ул. Студенецкая набережная, д. 25)

МЕЛАНИ М.П.² – ассистент ветеринарной клиники «Panamera Vet»
(195273, Санкт-Петербург, ул. Руставели, д. 12)

Ключевые слова: парвовирус, парвовирусный энтерит, собаки, «Форвет»®.

Сокращения: CPV – Canine parvovirus (парвовирус собак), IL – Interleukin (интерлейкин), CD – Cluster of Differentiation (мультипротеиновый комплекс на поверхности Т-лимфоцитов), ПЦР – полимеразная реакция, МТ – масса тела.

ВСТУПЛЕНИЕ.

Парвовирусный энтерит (CPV, ПВЭ) – одна из наиболее частых причин заболеваемости и смертности молодых собак во всем мире. Болезнь характеризуется рвотой, диареей (часто кровавой), высокой температурой тела, обезвоживанием и тахикардией. Тяжелые случаи парвовируса также могут привести к сепсису и полиорганной недостаточности (1). Наиболее восприимчивы к парвовирусному энтериту щенки до 6 месяцев, не вакцинированные или не полностью вакцинированные собаки. Основным путем передачи вируса фекально-оральный. Отсутствие лечения приводит к 90%-му летальному исходу.

Парвовирус собак принадлежит к роду *Protoparvovirus*, семейству *Parvoviridae*, одноцепочечному ДНК-вирусу (2). Предполагается, что инфекция CPV, разновидность вируса панлейкопении. Семейство *Parvoviridae* встречается и у диких млекопитающих. Генетические вариации парвовируса диких животных сыграли роль в эволюции CPV-1 и CPV-2 (2, 3). С момента первого выделения CPV-1 и CPV-2 генетический дрейф в течение 1980-х годов привел к появлению двух вариантов (CPV-2a и CPV-2b). А за ним последовал третий вариант (CPV-2c), признанный с начала 2000 года. С момента первого появления CPV-2c в Италии этот штамм распространился по всему миру (4).

Первоначальная репликация вируса происходит во внекишечных лимфоидных тканях, где вирус распространяется через кровь в другие лимфоидные ткани (1). Локализуясь в лимфатических узлах собаки, парвовирус приводит к разрушению и истощению лимфоидов, и, как следствие, к лимфопении. CPV может реплицироваться как в Т-, так и в В-лимфоцитах (1). Распространяясь по лимфатической системе, парвовирус инфицирует и разрушает быстро делящиеся клетки эпителия крипт тонкой кишки. Разрушение эпителия кишечных крипт приводит к

некрозу эпителия, атрофии ворсинок, нарушению абсорбционной способности и барьерной функции кишечника (5).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ.

Начальные признаки парвовирусного энтерита могут быть очень неспецифическими и включать анорексию, летаргию и лихорадку. Существует два основных клинических синдрома, связанных с парвовирусной инфекцией собак: кишечная форма и миокардиальная (сердечная) форма.

Кишечная форма:

Рвота и диарея развиваются в течение 12–24 часов. Рвота, слизистая или геморрагическая диарея сопровождается выраженной болью в животе, которая может быть вызвана острым гастроэнтеритом или кишечной инвагинацией. У щенков может развиваться тяжелая лимфопения (6). Признаки кишечной формы:

- Угнетенное состояние.
- Потеря аппетита.
- Лихорадка, особенно у щенков.
- Рвота и диарея (до 50% случаев диарея может быть геморрагической).
- Быстрое обезвоживание.
- Шок и смерть (в острых случаях) (7, 8).

Миокардиальная форма:

Сердечная форма связана с застойной сердечной недостаточностью. Клинические признаки появляются медленнее:

- Одышка.
- Депрессия.
- Кашель.
- Асцит.
- Смерть обычно в возрасте 12–16 недель.

Щенок выглядит нормальным, затем задыхается, слизистые оболочки бледнеют, а затем становятся синюшными, смерть наступает примерно через два часа из-за острого негнойного миокардита (7, 8).

Во многих случаях парвовирусного энтерита

может возникать глобальный синдром системной воспалительной реакции (SIRS) (6).

Клинико-патологические изменения крови:

Лейкопения, вызванная нейтропенией или лимфопенией, является заметным гематологическим отклонением при парвовирусном энтерите у собак. Это возникает из-за истощения лимфоидных тканей и повышенных потребностей в лимфоцитах сильно воспаленного кишечного тракта. Может возникать анемия, тромбоцитопения или тромбоцитоз, панцитопения, нейтрофильный лейкоцитоз и моноцитоз (9). Биохимические изменения включают повышенную активность печеночных ферментов, гипоальбуминемию, гипонатриемию и гипогликемию (16). Присутствуют в анализе крови гипокальциемия, электролитные аномалии (гипонатриемия, гипохлоремия и гипомагниемия) (9).

ДИАГНОСТИКА.

Парвовирусный энтерит собак следует подозревать у любой молодой, невакцинированной или не полностью вакцинированной собаки с соответствующими клиническими признаками. Большинство клинически больных собак выделяют большое количество вируса с фекалиями. Способы обнаружения антигена CPV в кале включают в основном ПЦР диагностику и серодиагностику. Серологический метод используется редко по причине частых ложноположительных или ложноотрицательных результатов (5).

ЛЕЧЕНИЕ.

Выживаемость в острых случаях при CPV во многом зависит от интенсивного лечения. Лечение парвовирусного энтерита включает следующие этапы:

- инфузионную терапию: при CPV поддержание гидратации, коррекция кислотно-щелочных и электролитных нарушений имеют первостепенное значение. Поскольку у обезвоженных животных всасывание подкожной жидкости нарушено, венозный доступ является основным методом введения жидкости (9);
- противовирусную терапию: к примеру, список препаратов, одобренных для использования Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, включает различные противовирусные средства, которые ингибируют стадии вирус-специфической репликации (14);
- лечение антибиотиками: парентеральное введение бактерицидных антибиотиков широкого спектра действия оправдано у собак с тяжелым парвовирусным энтеритом из-за высокого риска сепсиса, связанного с нарушением слизистого барьера и сопутствующей глубокой нейтропенией (10);
- противорвотное лечение: хотя противорвотное лечение определено оправдано при

парвовирусом, у многих больных собак наблюдается продолжительная рвота, несмотря на назначение противорвотных средств. В некоторых исследованиях у собак, получавших противорвотное лечение, была обнаружена более длительная продолжительность госпитализации по сравнению с теми, которым этого не делали (10);

- обезболивание: боль в животе часто возникает при ПВЭ в результате тяжелого энтерита и, иногда, из-за сопутствующей инвагинации и может отрицательно повлиять на аппетит (11);
- нутритивную поддержку (клиническое питание): парентеральное и энтеральное питание, или их комбинации.

В последнее время противовирусные препараты, в основе которых лежат полисахаридные комплексы, активно исследуются и применяются не только в отношении вирусных заболеваний людей (Политехнический институт Ранслера США; Государственный университет Джорджии США, Колледж Шама Шамун Израиль и др.), но и в отношении вирусов животных. В 2017 г. в Юго-Западном Университете Китая было проведено два исследования по противовирусной активности полисахаридов в отношении парвовируса собак. Результатом исследования *in vitro* стало то, что полисахариды обладают значительной противовирусной активностью и имеют потенциал в качестве нового терапевтического соединения против CPV (22). Исследование *in vivo* (120 собак) показало, что полисахариды усиливают секрецию IL-2, IL-4, IFN- γ , увеличивают процентное содержание CD3⁺, CD3⁺CD4⁺ Т-клеток (23).

Противовирусный и иммуномодулирующий механизм полисахаридов заключается в следующем:

- Непосредственное взаимодействие с вирусом (подавление адсорбции и вторжения вирусов): за счет полианионной природы полисахарида.
- Подавление вирусной транскрипции и репликации: полисахариды напрямую блокируют выработку ферментов, связанных с репликацией вируса, и соответствующие мишени в клетках-хозяевах.
- Регуляция выработки цитокинов: активизация провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов и интерферонов (15).
- Цитопротективное воздействие на клетки иммунной системы (Song Y 2013, Hanane Boukemara 2016, Yali Shi 2018).

Кроме противовирусной активности полисахариды обладают защитными свойствами в отношении печени, почек, поджелудочной железы и кишечника, что подтверждено многочисленными исследованиями. Использование полисахаридов при заболеваниях вышеперечисленных органов подавляет аномальное повышение уровней щелочной фосфатазы (ALP), аланинаминотрансферазы

(ALT), аспартатаминотрансферазы (AST), азота мочевины (BUN) и креатинина (CRE) в сыворотке; улучшится антиоксидантная ферментативная супероксиддисмутаза (SOD), глутатионпероксидаза (GSH-Px) и активность каталазы (CAT), увеличивается количество лактобактерий и уменьшается количество патогенной микрофлоры. Также ослабляется патологическое повреждение этих органов (17, 18, 19, 20).

Отечественным примером ветеринарного лекарственного средства на основе полисахарида является препарат «Форвет».

ПРОФИЛАКТИКА И ВАКЦИНАЦИЯ.

Наиболее эффективный метод профилактики парвовирусного энтерита собак, вызванного CPV – является иммунизация. Возраст щенков, в котором иммунизация наиболее эффективна, зависит от нескольких факторов, включая титр антител суки, иммуногенность и титр антигена вакцины (12).

Парвовирусы чрезвычайно стабильны в окружающей среде и могут передаваться через непрямой контакт, что является важным фактором их сохранения в популяциях. Сообщалось, что парвовирусы можно инактивировать пероксимонсульфатом калия и концентрированной перекисью водорода (13).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Определить влияние ветеринарного препарата «Форвет» на скорость выздоровления собак, инфицированных парвовирусным энтеритом (CPV).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Влияние препарата изучали в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, которое проводили в ветеринарных клиниках «Panamera Vet» (г. Санкт-Петербург) и «Четыре лапы» (г. Тамбов) в период с 17.11.2020 по 01.10.2021.

В эксперимент включили 80 собак в возрасте от 2 до 3 месяцев, МТ 3–5 кг, с диагнозом «парвовирусный энтерит». 15 животных с сочетанной инфекцией и 5 особей с не подтвердившимся диагнозом исключили из исследования. Все животные были подобраны, принесены волонтерами для лечения и дальнейшего распределения в приюты.

Каждое животное, которое соответствовало критериям включения, было рандомизировано в одну из двух групп, при этом вероятность случайного распределения в одну из групп составляла 50%. Животным присваивали рандомизационный номер, в соответствии с которым назначали лечение. Животным опытной группы (30 щенков) вводили исследуемый препарат «Форвет»® по 2,5 мл, в/в, 1 раз в день в течении 7-ми дней, а собаки контрольной группы «Плацебо» (30 щенков) получали воду для инъекций по 2,5 мл, в/в, 1 раз в

день, 7 дней, вместо противовирусного препарата. Схема лечения была одинакова для всех животных: кобактан 2,5% (0,5 мл/5 кг, в/м, 1 раз в день, 5 инъекций), серения (1 мл/10кг, п/к, 1 раз в день, 2 инъекции), гемобаланс (0,25 мл, в/в, 1 раз в 48 ч, 5 инъекций), глюкоза 5% (150 мл, в/в, 2 раза в день, до момента проявления аппетита), натрия хлорид 0,9% (100 мл, в/в, 2 раза в день, до прекращения диареи), дюфалайт (50 мл/5 кг, в/в, 1 раз в день, 5 инъекций).

Диагноз «парвовирусный энтерит собак» ставили комплексно на основании клинических признаков (анорексия, обезвоживание, болезненность брюшной стенки при пальпации, диарея, рвота, высокая температура тела, бледность слизистых оболочек, увеличенное время наполнения капилляров), для подтверждения диагноза использовали ПЦР (исследование каловых масс), общий клинический и биохимический анализы крови (на базе ветеринарных лабораторных служб – «ВЕТТЕСТ», «Нуклеом», «Цитолаб»). ПЦР диагностика была выполнена в день обращения животного (для подтверждения диагноза). Клинический и биохимический анализ крови выполнялись в день поступления животного в клинику, на 5-й и на 9-й дни лечения.

В период исследования гибель животных не зафиксирована. Осложнений при применении препаратов не обнаружено.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ.

В ходе исследования животные ежедневно в течении девяти дней были осмотрены ветеринарным специалистом с документальным фиксированием клинических признаков (таб. 1). Результаты проб крови, взятые на 1-й, 5-й и 9-й день исследования были систематизированы, внесены в таблицы и проанализированы (таб. 2 и таб. 3).

В 1-й день исследования у животных в обеих группах в 100% случаев отмечались следующие клинические признаки: повышенная температура тела, потеря аппетита, диарея (с примесью крови) – до 12 раз в сутки, рвота – до 7 раз в сутки, болезненность, напряжённость брюшной стенки при пальпации и бледность слизистых оболочек (таб. 1). Дополнительно наблюдалось угнетённое состояние щенков и метеоризм. Данные клинического анализа крови (таб. 2), следующие ($p=0,03$): анемия, пониженное содержание гемоглобина, лейкоцитопения (обусловленная лимфопенией) и тромбоцитопения. Еще отмечается незначительная нейтропения, которая развивается у больных щенков на фоне парвовирусного энтерита. Биохимические показатели крови (таб. 3) превышают норму ($p=0,04$) в результате токсического поражения, которое вызывает вирус CPV.

На 2-й день лечения у группы «Плацебо» количество животных с ярко выраженной симптоматикой сохранилось на прежнем уровне.

Таблица 1.
Динамика изменений клинических признаков

День исследования	Группа	Температура тела	Потеря аппетита (кол-во животных)	Диарея (кол-во животных) / кол-во раз в сутки (среднее в группе)	Рвота (кол-во животных) / кол-во раз в сутки (среднее в группе)	Болезненность и напряженность брюшной стенки при пальпации (кол-во животных)	Бледность слизистых оболочек (кол-во животных)
1 день	Плацебо	40,1±0,09	30	30/12	30/7	30	30
	«Форвет»®	39,9±0,11	30	30/13	30/7	30	30
2 день	Плацебо	39,9±0,09	29	30/10	30/6	30	30
	«Форвет»®	39,4±0,03	24	27/7	26/4	27	28
3 день	Плацебо	39,3±0,05	26	27/8	26/6	26	27
	«Форвет»®	39,3±0,02	17	19/5	18/3	19	18
4 день	Плацебо	38,7±0,07	18	22/7	21/5	21	20
	«Форвет»®	38,8±0,05	9	11/3	10/3	11	11
5 день	Плацебо	38,5±0,05	14	16/5	14/4	17	15
	«Форвет»®	38,2±0,06	2	4/1	2/1	3	0
6 день	Плацебо	38,4±0,05	10	15/5	10/2	13	13
	«Форвет»®	38,3±0,3	0	0/0	0/0	0	0
7 день	Плацебо	38,4±0,03	7	10/5	7/0	9	7
	«Форвет»®	38,3±0,05	0	0/0	0/0	0	0
8 день	Плацебо	38,5±0,06	4	5/4	0/0	3	3
	«Форвет»®	38,3±0,02	0	0/0	0/0	0	0
9 день	Плацебо	38,4±0,03	1	3/4	0/0	0	1
	«Форвет»®	38,2±0,03	0	0/0	0/0	0	0

Таблица 2.
Динамика изменений показателей общего клинического анализа крови

Показатель	Нормы	День 1		День 5		День 9	
		Плацебо	Форвет	Плацебо	Форвет	Плацебо	Форвет
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	5...10	4,2±0,77	4,04±0,80	4,95±1,22	5,01±1,38	5,12±0,35	5,50 ±0,21
Гемоглобин, г/л	80...150	70,25 ±11,76	72,11±10,01	75,1±8,88	78,7±14,04	86,35±5,12	90,11±4,77
Гематокрит, %	24...45	23,58 ±4,11	19,55±4,01	23,00±3,11	22,89±4,21	23,89±2,11	24,12±2,37
Общий объем эр., Фл	39...55	38,8±4,82	38,25±2,95	40,52±1,98	41,11±3,75	44,12±2,71	42,99±3,57
Среднее содержание Нв в эр., пг	13...17	13,5±2,12	13,07±0,88	13,36±1,01	14,52±1,57	14,58±1,87	14,99±1,01
Средняя концентрация Нв в эр., г/л	300...360	307,0±10,21	301,00±11,01	315,5±11,12	311±10,97	323,55±18,16	320,60±10,24
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,5...19,5	4,85 ±0,74	4,92±0,51	6,25±0,71	16,24±2,50	19,64 ±1,28	7,92 ±1,41
Палочкоядерные нейтрофилы, % $\times 10^9/л$	0...3	1,02 ±0,11 0,05 ±0,09	1,1±0,07 0,05±0,04	1,05±0,21 0,07±0,03	0,91±0,18 0,15±0,09	1,0 ±0,21 0,2 ±0,04	2,88 ±0,73 0,24±0,06
Сегментоядерные нейтрофилы, % $\times 10^9/л$	35...75 3,96...14,04	77,02±2,12 3,74±0,57	78,01±1,01 3,84±0,39	76,24±2,51 4,76 ±0,81	63,21±1,52 10,26±0,99	75,11±3,00 14,75±0,87	56,21±3,11 4,45 ±0,98
Эозинофилы, % $\times 10^9/л$	2...12 0,33...1,17	2,0±0,81 0,09±0,06	1,81±0,71 0,09±0,25	3,31±1,03 0,21±0,13	3,03±0,97 0,5±0,12	3,11±0,44 0,61±0,1	3,33 ±1,0 0,26±0,11
Базофилы, % $\times 10^9/л$	0...1 -	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
Моноциты, % $\times 10^9/л$	0...4 -	1,25±1,01 0,06±0,03	1,0±0,81 0,05±0,03	2,21±0,44 0,14±0,06	3,01±0,12 0,49±0,03	2,85±0,24 0,56±0,11	1,8±0,33 0,14±0,02
Лимфоциты, % $\times 10^9/л$	20...55 1,21...4,29	18,71±2,22 0,91±0,33	18,08±1,34 0,89±0,21	17,19±3,05 1,07±0,41	29,84±3,87 4,85±0,25	17,93±4,42 3,52±0,27	35,78±3,01 2,83±0,37
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	200...600	112,35±17,02	110,01±20,01	181,11±14,11	186,98±15,55	213,18±23	231,07±80,13

Таблица 3.

Динамика изменений биохимических показателей крови

Показатель	Референтное значение	День 1		День 5		День 9	
		Плацебо	Форвет	Плацебо	Форвет	Плацебо	Форвет
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	15–90	95,3±11,5	98,7±14,7	90,7±7,5	80,6±9,8	87,8±10,8	75,5±9,5
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	10–50	75,5±14,2	72,8±11,1	55,8±9,8	39,8±10,5	76,1±8,8	50,6±5,3
Щелочная фосфатаза, Ед/л	135–520	1087,3±21,5	1159±25,5	847,5±19,7	765,4±20,1	585,5±22,4	468,7±10,3

В группе «Форвет» количество животных с клиническими признаками, описанными в таблице 1, начало сокращаться, количество дефекаций в этой группе снизилось до 7 раз в день, рвота до 4 раз в сутки.

На 3-й день исследования, обозначенные ранее клинические признаки в группе «Плацебо», изменились незначительно.

В группе «Форвет» количество животных с выраженной клинической картиной сократилось на 40% по сравнению с первым днем исследования. Примеси крови в каловых массах не обнаруживались. Количество дефекаций и рвоты в сутки снизилось в 2 раза.

К 5-му дню лечения в группе «Плацебо» лимфоциты остаются, как и прежде на уровне ниже нормы (таб. 2). Животные, имеющие клинические признаки заболевания, составляют 50% от общего количества группы (таб. 1). Биохимические показатели крови (таб. 3) тоже находятся выше физиологической нормы.

В группе «Форвет», наблюдается повышение лимфоцитов в пять раз, по сравнению с первым днем лечения. Повышение лимфоцитов происходит за счет того, что препарат «Форвет» обладает цитопротективным действием в отношении иммунных клеток (В.И. Кузнецов, С.С. Вялов, 2009 г.). Нейтрофилы также повышаются, за счет воздействия препарата «Форвет» на количество вырабатываемых нейтрофилов и их активность (Долгова И.Г., Малишевская Т.Н., Литвин А.А., Киселев А.В., 2009 г.). Печеночные ферменты снизились до уровня своей физиологической нормы, так как полисахаридный комплекс препятствует образованию радикалов и обладает антиоксидантным эффектом (Raden Joko Kupcoroningrat Susilo, 2019). Клинические признаки заболевания в группе «Форвет» остались менее чем у 10% собак, так как полисахариды помимо противовирусной активности, поддерживают гомеостаз кишечника за счет усиления плотных контактов между клетками кишечника и уменьшения апоптоза, тем самым ингибируя активацию сигнального пути LPS-TLR4-NF-κB для защиты от повреждений печени (21).

К 7-му дню лечения в группе «Плацебо» сохранились проявления болезни у 30% щенков.

В опытной группе «Форвет» животных с клиническими проявлениями парвовирусного энтерита не осталось.

На 9-й день лечения, в группе «Плацебо»

наблюдается повышенное содержание лейкоцитов (из-за увеличения сегментоядерных нейтрофилов). Показатели биохимического анализа крови находятся на уровне выше референтных значений. И у 10% животных не купировались до конца клинические проявления парвовирусного энтерита.

Тогда как в группе «Форвет» лейкоциты и вся лейкоформула крови приходит к средним показателям нормы. Возвращение нейтрофилов и лимфоцитов, в группе «Форвет», в пределы физиологической нормы обусловлено завершением патологического процесса и иммуномодулирующим действием препарата «Форвет» (за счет регуляции выработки интерлейкинов). Биохимические показатели крови в опытной группе снизились до значений физиологической нормы.

ВЫВОДЫ.

В результате многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования доказано, что, включая в схему лечения парвовирусного энтерита препарат «Форвет» клиническое выздоровление собак наступает на 40% быстрее. На шестой день лечения, животных с клиническим проявлением парвовирусного энтерита в опытной группе «Форвет» не обнаружено. Показатели клинического и биохимического анализов крови возвращаются к физиологическим нормам на девятый день лечения.

БИБЛИОГРАФИЯ.

1. Mary Tefend Campbell, CVT, VTS (ECC), Carriage Hills Referral Hospital, Montgomery, AL. NAVC Conference 2013: Veterinary Technician Proceedings.
2. Elisa M. Mazzaferro, MS, DVM, PhDa,b, Update on Canine Parvoviral Enteritis, *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2020 Nov; 50(6): 1307–1325. Published online 2020 Sep 2. doi: 10.1016/j.cvsm.2020.07.008.
3. Catherine G Lamm 1, Grant B Rezabek, Parvovirus infection in domestic companion animals, *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2008 Jul; 38(4):837-50, viii-ix. doi: 10.1016/j.cvsm.2008.03.008.
4. Nicola Decaro, Costantina Desario, Diane D. Addie, Vito Martella, Maria João Vieira, Gabriella Elia, Angeli-que Zicola, Christopher Davis, Gertrude Thompson, Ethienne Thiry, Uwe Truyen, and Canio Buonavoglia, Molecular Epidemiology of Canine Parvovirus, Europe, *Emerg Infect Dis.* 2007 Aug; 13(8): 1222–1224. doi: 10.3201/eid1308.070505.
5. Alex Gallagher, DVM, MS, DACVIM (SAIM), University of Florida, Canine Parvovirus, 2020.
6. Mirinda van Schoor, BVSc, BVSc (Hons), MMedVet (Medicine), Canine Parvovirus, World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings, 2014.
7. Parvovirose du chien, In *Dictionnaire Pratique de Thérapeutique Canine et Féline*, Masson, Forth ed, 1997, Paris, p 401-402.
8. Canine Parvovirus, In *Merck Veterinary Manual*, National Publishing Inc. Eight ed, 1998, Philadelphia, p 285-286.
9. Mathios E Mylonakis, Iris Kalli, and Timoleon S Rallis, Canine parvoviral enteritis: an update on the clinical diagnosis, treatment, and prevention, *Vet Med (Auckl).* 2016; 7: 91–100. Published online 2016 Jul 11. doi: 10.2147/VMRR.S80971.
10. Jennifer Prittie DVM, DACVIM (Internal Medicine), DACVECC, Canine parvoviral enteritis: a review of diagnosis, management, and prevention, 25 August 2004 <https://doi.org/10.1111/j.1534-6935.2004.04020.x>.
11. Iris Kalli, Leonidas S Leontides, Mathios E Mylonakis, Katerina Adamama-Moraitou, Timoleon Rallis, Alexander F Koutinas, Factors affecting the occurrence, duration of hospitalization and final outcome in canine parvovirus infection, 2010 Oct; 89(2):174-8. doi: 10.1016/j.rvsc.2010.02.013. Epub 2010 Mar 29.
12. Mccaw DL, Hoskins JD. Canine viral enteritis. In: Greene CE, ed. *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 3rd ed. St Louis: Elsevier; 2006:63-71.
13. Chao-Nan Lin and Shu-Yun Chiang, Canine Parvovirus Type 2, May 5th 2016 Reviewed: September 16th 2016 Published: December 21st 2016 DOI: 10.5772/65801.
14. Albaz AZ, Sayed-Ahmed M, Younis E, et al. Investigation of the antiviral effect of acyclovir on canine parvovirus infection. *Pharm Pharmacol Int J.* 2015; 2(2):36-39. DOI: 10.15406/ppij.2015.02.00014.
15. Xiangyan Chen, Wenwei Han, Guixiang Wang, Xia Zhao, Application prospect of polysaccharides in the development of anti-novel coronavirus drugs and vaccines, *Int J Biol Macromol.* 2020 Dec 1; 164: 331–343. Published online 2020 Jul 14. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.07.106.
16. Barry A. Hedgespeth BVSc, Jonathan E. Fogle DVM, PhD, DACVIM, Canine Parvovirus Vaccination, <https://todaysveterinarypractice.com/canine-parvovirus-vaccination/>.
17. Fangyuan Cui, Xia Gao, Jianjun Zhang, Min Liu, Chen Zhang, Nuo Xu, Huajie Zhao, Lin Lin, Meng Zhou, Le Jia, Protective Effects of Extracellular and Intracellular Polysaccharides on Hepatotoxicity by *Herichium erinaceus* SG-02, *Curr Microbiol.* 2016 Sep; 73(3):379-385. doi: 10.1007/s00284-016-1073-1. Epub 2016 Jun 4.
18. Chen Zhang, Juan Li, Chunlong Hu, Jing Wang, Jianjun Zhang, Zhenzhen Ren, Xinling Song & Le Jia, Antihyperglycaemic and organic protective effects on pancreas, liver and kidney by polysaccharides from *Herichium erinaceus* SG-02 in streptozotocin-induced diabetic mice, *Scientific Reports* volume 7, Article number: 10847 (2017).
19. Steven E. Atlas, Oscar L. Higuera, Andrea Fiallo, Ammar Rasul, Ashar Farooqi, Olga Kromo, Laura A. Lantigua, Eduard Tiozzo, Judi M. Woolger, Sharon Goldberg, Armando Mendez et al., The Effect of a Hydrolyzed Polysaccharide Dietary Supplement on Biomarkers in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Volume 2018 Article ID 1751583 <https://doi.org/10.1155/2018/1751583>.
20. Yuchuan Wang, Min Guan, Xin Zhao, Xinli Li, Effects of garlic polysaccharide on alcoholic liver fibrosis and intestinal microflora in mice, <https://doi.org/10.1080/13880209.2018.1479868>, Pages 325-332 | Received 16 Mar 2018, Accepted 16 May 2018, Published online: 03 Jul 2018.
21. Kaiping Wang, Xiawen Yang, Zhijing Wu, Hongjing Wang, Qiang Li, Hao Mei, Ruxu You, Yu Zhang, Dendrobium officinale Polysaccharide Protected CCl4-Induced Liver Fibrosis Through Intestinal Homeostasis and the LPS-TLR4-NF- κ B Signaling Pathway, *Front. Pharmacol.*, 12 March 2020 | <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00240>.
22. Haibo Feng, Jing Fan, Shiping Yang, Xuelian Zhao, Antiviral activity of phosphorylated *Radix Cyathulae officinalis* polysaccharide against Canine Parvovirus in vitro, February 2017 International Journal of Biological Macromolecules 99, DOI:10.1016/j.ijbiomac.2017.02.085.
23. J. Liu, Q. Wu, H. Qiu, Effect of kuqin compound total polysaccharides on CD4+, CD8+ T cells and cytokines of blood in dogs infected by canine parvovirus, January 2017 Pakistan Veterinary Journal 37(3):305-310.