

**НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ І  
ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ**

**ЛІСОВА В.В., РАДЗИХОВСЬКИЙ М.Л., ДИШКАНТ О.В.**

# **ПАРВОВІРОЗИ В СОБАК**

***МОНОГРАФІЯ***

**Київ 2022**

УДК 636.7.09:616.98

Л63

*Рекомендовано до друку Вченою радою Національного університету біоресурсів і природокористування України (протокол № 9 від 27 травня 2022 р.)*

**Рецензенти:**

**Недосєков В. В.**, д-р вет. наук, професор кафедри епізоотології, мікробіології і вірусології НУБіП України.

**Скрипка М. В.**, д-р вет. наук, професор кафедри нормальної і патологічної морфології та судової ветеринарії Одеського державного аграрного університету.

**Уховський В. В.**, доктор ветеринарних наук, професор, завідувач науково-дослідного епізоотологічного відділу Державного науково-дослідного інституту з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи.

Лісова В. В.

**Л63** Парвовірози в собак : [Монографія] / В. В. Лісова, М. Л. Радзиховський, О.В. Дишкант. – Житомир: ПП «Євро-Волинь», 2022. – 208 с.

**ISBN 978-617-7992-37-9**

У монографії узагальнено дані сучасної літератури щодо парвовірозів в собак, а також інших представників м'ясоїдних тварин і наведено результати власних досліджень з деяких аспектів парвовірусної інфекції в собак. Інформація, представлена в роботі, сприятиме відображенню фактичного географічного поширення антигенних варіантів парвовірусу собак в світі, еволюції, патогенетичних механізмів й епізоотологічних особливостей, клінічного прояву і патоморфологічних змін. З урахуванням одержаних авторами даних, детально описано патоморфологічні зміни в органах і тканинах за різних форм парвовірозів в собак, а також представлені результати дослідження морфологічних і біохімічних показників крові хворих собак.

Монографія може бути використана як корисне джерело інформації для лікарів ветеринарної медицини, науковців і студентів.

УДК 636.7.09:616.98

**ISBN 978-617-7992-37-9**

© В. В. Лісова, 2022  
© М. Л. Радзиховський, 2022  
© О. В. Дишкант, 2022

## ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
Відкриття і еволюція парвовірусів .....	14
Класифікація парвовірусів .....	24
Таксономічна номенклатура.....	24
Філогенез.....	30
Структура парвовірусу і організація вірусного геному.....	37
Антигенні варіанти.....	40
Вірусний цикл життя і особливості репродукції.....	45
Видові особливості деяких парвовірусів .....	46
Парвовірус собачих .....	46
Парвовірус собачих в котів.....	49
Парвовірус собачих в диких хижих тварин.....	51
Вірус панлейкопенії котячих.....	53
Вірус ентериту норок.....	56
Епізоотологічні особливості парвовірозів свійських і диких хижих тварин.....	59
Розподіл антигенних варіантів у світовій популяції собак.....	65
Фактори ризику.....	77
Міжвидова передача.....	83
Патогенез парвовірусної інфекції .....	91
Клінічні ознаки парвовірозів в собак.....	102
Патоморфологія парвовірусної інфекції собак.....	109
Діагностика парвовірозів в собак.....	115
Лікування парвовірозів в собак.....	122
Імунітет і профілактика .....	132
Результати власних досліджень.....	151
Заклучення.....	182
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	189

Це спільна еволюція і ми стали

*Homo sapiens canophilis*

Jim Simons

## ВСТУП

Не викликає сумнівів, що свійський собака (*Canis familiaris*) найближчий до людини вид тварин, а отже, найбільш численний і широко розповсюджений хижий ссавець в світі [35]. Тому відносини собак з людьми є загально визнаними і звичними, а соціальні зв'язки людини і собаки виконують різні функції [31].

Собаки були одомашнені понад 14 000 років тому і донині з ростом людської популяції, зростає і популяція собак [112]. За даними результатів досліджень популяцій собак і людської популяції чисельність світової популяції свійських собак оцінюється в понад 700 мільйонів [70].

У густонаселених районах собаки часто є найбільш численними хижаками та, як відомо, взаємодіють з дикою природою в якості хижаків, здобичі, конкурентів, а також резервуарів або переносників хвороб [35, 123, 133]. У той же час собак вважають посередниками у стратегії пом'якшення конфлікту між людиною і дикою природою в деяких районах. Наприклад, собаки-охоронці можуть захищати худобу від хижаків, тим самим зменшуючи конфлікт між людьми і дикими тваринами, захищаючи таким чином, уразливі популяції хижаків від людської помсти [112]. Адже свійські собаки використовувались для охорони худоби від нападів хижаків протягом усієї записаної історії людства та продовжують виконувати цю роль в усьому світі й сьогодні [112]. Крім того, собаки, без сумніву, відіграють вирішальну роль працюючих членів домогосподарств (наприклад, пастух, охорона та мисливство) у сільських громадах [32, 112]. Свійські собаки можуть виявитись особливо корисними як охоронці своїх господарів, особливо в країнах, що розвиваються. Вони поширені всюди, по одній собаці на кожні 7 - 21 людини в

більшості частин Африки та Азії, зазначають [32]. Незважаючи на ці різноманітні ролі в спільноті, взаємодія собак із симпатричними дикими хижими видами ще недостатньо вивчена [77, 123, 133].

У країнах, що розвиваються, вільні собаки, які проживають в сільській місцевості викликають особливе занепокоєння, оскільки людські популяції розширюються до прикордонних і природних зон в пошуках доступних і продуктивних сільськогосподарських угідь [123, 133]. Собаки можуть мати локальний вплив на популяції здобичі, але в цілому вони не є експлуатаційними конкурентами для диких хижаків. Швидше за все, більшість популяцій собак сильно залежать від харчів, які отримують від людини і мають порівняно невелику частину свого раціону від дикої здобичі. Однак, через харчові дотації, отримані від людини, собаки можуть створювати високу щільність популяції і, таким чином, потенційно можуть витіснити місцевих хижаків, особливо якщо здобич є обмеженою [123].

Собаки можуть бути ефективними конкурентами, особливо для середніх і дрібних хижаків. Вони можуть виконувати інтерактивну роль серед собачих середнього розміру в межах спільноти м'ясоїдних, особливо в ареалах, де кількість спільнот місцевих великих хижаків низька. Собаки також можуть бути резервуарами збудників, оскільки більшість популяцій у всьому світі вільно поширюються і є невакцинованими [123, 133].

Найбільш важливі захворювання, що передаються від собак диким хижакам (сказ, чума та парвовіроз), названі «великою трійкою» через сильний негативний вплив на здоров'я диких видів [35]. Оскільки вони переносять збудників сказу, парвовірозу і чуми собак, то спричинюють різке скорочення чисельності популяцій деяких зникаючих хижаків, які співіснували з популяціями собак високої щільності. Тому собак можна розглядати як явних конкурентів, опосередкованих збудниками, здатних сприяти масштабному скороченню чисельності популяцій м'ясоїдних тварин [35, 77, 123, 133].

Собаки є не тільки важливим джерелом збудників нових захворювань, але вони також є ланкою для обміну паразитами між людиною, худобою і дикою

природою. Насправді, собаки й коти поділяють принаймні 60 видів паразитів з людиною [133]. Собаки, які вільно поширюються в багатьох куточках світу, є сприйнятливими до широкого кола людських інфекцій, тому достатньо ефективно «збирають зразки» громадського середовища, оскільки, як відомо, є любителями копатися у смітниках. Отже, свійські собаки, як і інші хижакі та падальники, можуть діяти як «біоаккумулятори» впливу збудників, при цьому споживання господарем зараженого матеріалу призводить до високих показників сероконверсії [32].

Інфекційні агенти, здатні заразити більше одного виду господаря, є повсюдними. Справді, 62% всіх патогенів людини класифікуються як зоонози, а 77% збудників худоби та 91% збудників свійських хижих тварин заражають кількох господарів. П'ятдесят сім із 70 хвороб тварин, які набувають глобальне значення, заражають багатьох господарів. Збудники хвороби, які інфікують більше одного виду господаря, за визначенням можуть траплятися в кількох популяціях господарів, деякі з них можуть становити резервуари інфекції [63]. Збудники зоонозу з тваринного резервуара можуть ефективно поширюватися між людьми, що призводить до локалізованих спалахів (наприклад, вірусу Ебола) або глобального поширення (наприклад, пандемії грипу). Зоонози, які складають більшість нових інфекційних хвороб людини за останні 70 років, хоча і відносно рідкісні, порівняно з ендемічними зоонозами, є суттєвою загрозою глобальному здоров'ю і завдають економічної шкоди [75]. Незважаючи на те, що багато нових захворювань людей, свійських і диких тварин, як вважається, зберігаються в резервуарах, ці резервуари насправді виявляються рідко. У Великобританії було вбито кілька мільйонів корів, щоб зменшити епідемію губчастої енцефалопатії великої рогатої худоби та можливу передачу її людям. Однак існує багато ситуацій, коли роль резервуарів менш ясна, наприклад, резервуари, в яких зберігаються нові віруси такі, як Ебола та Марбург, залишаються невідомими [63].

Передача патогенних мікроорганізмів від інших видів до людської популяції є звичайним результатом наших взаємовідносин з тваринним світом і

природою. Виникнення зоонозів, як нових, так й історичних, можна вважати логічним наслідком природи та еволюції збудників, які використовують нові ніші та пристосовуються до нових господарів. Основні причини, що створюють або забезпечують доступ до цих нових ніш, в більшості випадків опосередковуються діями людини і включають зміни в землекористуванні, видобуток природних ресурсів, системи тваринництва, модернізацію транспортних засобів, використання антимікробних препаратів, а також глобальну торгівлю. Одомашнення тварин, очищення землі для землеробства і випасу худоби, полювання на диких тварин в нових місцях існування, через зміни контактів і збільшення можливостей передачі від тварин до людей, призвели до появи зоонозів таких, як сказ, ехінококоз, а також джерел кору та віспи, які історично вражали лише популяції тварин [75].

Людський контакт з дикою природою збільшується в значних масштабах через будівництво доріг, створення поселень і збільшення мобільності людей, а також видобутку корисних копалин. Там, де відбуваються ці зміни, часто збільшується полювання, споживання і торгівля дикими тваринами [75].

Модифікація земель, незалежно від причини, змінює структуру рослинності, динаміку переносників і видів-господарів (наприклад, чисельність, поширення і демографію), мікроклімат і контакт людини з свійськими і дикими тваринами. Усі ці фактори мають вирішальне значення в екології хвороби. Зокрема були добре вивчені і описані для трансмісивних хвороб, таких як малярія і хвороба Лайма. На північному сході США історичний цикл вирубки лісів, відновлення лісів і фрагментації середовища існування змінив популяції хижаків і здобичі і призвів до появи хвороби Лайма. Поширеність альвеолярного ехінококозу людини (що викликається *Echinococcus multilocularis*, стрічковим гельмінтом диких і свійських собачих, при цьому проміжними господарями є дрібні ссавці) в Тибеті корелює з надмірним випасом і деградацією пасовищ і, як наслідок, збільшенням щільності дрібних ссавців. У тропічних регіонах, де первісні ліси відкриті для видобутку корисних копалин, лісозаготівлі, розвитку плантацій і видобутку нафти і газу,

зміни у землекористуванні пов'язані з виникненням хвороби Шагаса, жовтої лихоманки, і лейшманіозу. Вирубка лісів створює загрозу для глобального здоров'я, багато з цих регіонів є осередками виникнення нових захворювань, оскільки багаті на біорізноманіття дикої природи і, ймовірно, на різноманітність мікробів, багато з яких ще не зустрічалися з людьми [75].

Таким чином, оскільки люди, свійські тварини та дика природа зазвичай мають спільних збудників хвороб, орієнтація на популяції свійських тварин для виявлення і контролю зоонозів (наприклад, вакцинація проти сказу собак) може мінімізувати передачу інфекції людині й часто є більш економічно вигідною і можливою альтернативою втручання в людські популяції, оскільки тварини зазвичай є резервуарами зоонозних інфекцій. Спостереження і контроль збудників хвороб свійських тварин також важливі для зусиль із збереження і управління дикою природою, оскільки свійські тварини можуть бути резервуарами збудників хвороб, які негативно впливають на популяції тварин в дикій природі [54]. Отже, найкращий друг людини може бути не найкращим управителем дикої природи, наголошують [133].

Є багато повідомлень щодо зниження чисельності популяцій деяких великих видів хижих тварин внаслідок хвороб, а більшість епідемій захворювань, вірогідно, спричинені саме вірусами. Навіть коли наслідки хвороб не є епізоотичними або ж сублетальними, збудники можуть впливати на чисельність чи стійкість інфікованих популяцій господаря, а також збільшувати ймовірність їх зниження, спричиненого іншими факторами. Коли інфекції є ендемічними в резервуарі господарів і передаються горизонтально серед таксонів, загроза епідемії хвороби у великих хижих може мати важливе значення, оскільки демографічні наслідки захворювання можуть виникати незалежно від чисельності популяції господаря чи швидкості передачі хвороби. Поширення існуючих і виникнення нових збудників у диких тварин може спричинити швидкі зміни чисельності й генетичного різноманіття сприйнятливих популяцій [92].



Вірусний ентерит - одна з найпоширеніших причин інфекційної діареї у собак молодше 6 місяців. CPV-1 і ротавіруси собак (CRV) можуть спричиняти легке й безсимптомне захворювання в молодих цуценят (віком менше 8 тижнів), але їх клінічне значення вважається несуттєвим. Астровірус, герпесвірус, ентеровіруси, каліцивірус, вірус парагрипу, реовірус й інші вірусні частинки були виділені з фекалій пацієнтів із діареєю або ідентифіковані в них, але їх патогенність є не визначеною, зазначають [60]. За даними N. Desaro та співав. (2020), в двох незалежних дослідженнях, спрямованих на оцінку ролі різних патогенних мікроорганізмів у виникненні гострої діареї в собак, було встановлено, що лише CPV і коронавірус собачих (CCoV) суттєво пов'язані з кишковими захворюваннями, хоча їх поширеність серед молодих собак дещо відрізняється [40].

Тяжке захворювання найчастіше розвивається у цуценят віком від 6 тижнів до 6 місяців, які швидко зростають, однак у багатьох собак, які природно заражені собачим парвовірусом 2, спостерігається лише легке або субклінічне захворювання [104].

CPV вперше з'явився у собак у середині 1970-х років, швидко досяг пандемічних масштабів протягом декількох років і, наразі, підтримує глобальну циркуляцію вже більше 40 років, незважаючи на широке використання ефективних вакцин та інших заходів боротьби. Як показали в дослідженні I.E.H. Voorhees та співав. (2020), успіх вірусу в новому хазяїні був досягнутий лише з обмеженою кількістю довготривалих стійких амінокислотних змін і з окремими господарями, в яких мав незначне генетичне різноманіття [128].

Парвовірусна інфекція поширена в усьому світі, реєструється в ряду хижаків, в тому числі у свійських собак і різних видів диких тварин [23, 26]. Парвовірусна інфекція часто реєструється лікарями ветеринарної медицини на території України [10]. У результаті дослідження [14] нозологічного профілю інфекційних хвороб домашніх м'ясоїдних тварин в м. Києві, захворювання собак парвовірусним ентеритом встановлено у 12-ти випадках, що становило 13,2 % від загальної кількості досліджених проб біологічного матеріалу, що, за

дослідженнями авторів, займало провідне місце серед інфекційних хвороб собак вірусної етіології і вказує про поширення цієї інфекції серед популяції домашніх собак м. Києва.

Як зазначають [96], один з найбільш патогенних вірусів у собачих - CPV-2, пов'язаний з майже 100% захворюваністю та смертністю до 10% у невакцинованих дорослих та 91% смертності в цуценят [71, 104, 119].

Тканинами-мішенями для реплікації вірусу CPV є кишкові крипти і лімфоїдні органи, але вірус може поширитися по всіх тканинах, у тому числі в головному мозку [44, 51]. Патологічні прояви у цуценят, інфікованих у віці від 6 тижнів до 6 місяців включають гострий геморагічний ентерит, панлейкопенію і лімфоїдний некроз [53, 79]. У цуценят, які народжені від не щеплених батьків і які інфіковані протягом перших двох тижнів життя, можуть бути ушкоджені м'язи серця з розвитком міокардиту, оскільки їх реплікація відбувається в перші два тижні життя [73]. Міокардит спостерігався на початку епідемії CPV у відлучених цуценят, оскільки були відсутні пасивно набуті материнські антитіла [53, 79, 82]. Однак ці антитіла зараз майже універсальні і охоплюють період швидкого поділу клітин міокарда (завершується протягом перших 2 тижнів життя), крім того, оскільки більшість собак мають певну історію вакцинації, тому міокардит зараз є надзвичайно рідкісним проявом CPV інфекції [82, 73]. Інфекція міокарда часто асоціюється з серцевою недостатністю або раптовою смертю у віці від 3 до 4 тижнів [53, 79].

Парвовірус собак типу 2 (CPV-2) - це невеликий (27-30 нм) вірус, що не має оболонки, має одноланцюгову ДНК, належить до родини *Parvoviridae* і є тісно пов'язаним з вірусом панлейкопенії котячих (FPLV) [102]. Вірус, поряд з іншими парвовірусами хижих тварин, належить до підгрупи парвовірусу котячих до роду *Parvovirus*. Фундаментальні генетичні та експериментальні дослідження підтверджують, що CPV-2 бере початок від FPLV через шість або сім мутацій в амінокислотах капсидного білка (VP2), які відбулися після адаптації та еволюції у нового господаря наприкінці 70-х [60, 102]. Через кілька років, у 1980 р. оригінальний штам CPV-2 дав початок першому антигенному

варіанту, названому CPV-2a, який відрізняється від вихідного типу позиціями 5–6 амінокислот (aa) основного капсидного білка (VP2). У 1984 році з'явився другий антигенний варіант, CPV-2b, який показав подальшу мутацію білка VP2 (мутація аспарагіну до аспарагінової кислоти при залишку 426). У 2000 р. третій антигенний варіант (CPV-2c) був спочатку виділений в собак в Італії. Цей штам, відомий як Glu426, має заміну амінокислоти в залишку 426 білка VP2 з аспарагіну/аспарагінової кислоти на глютамінову кислоту [40, 60].

Молекулярно-епідеміологічні дані вказують на те, що найновіший тип, CPV-2c, став поширеним в кількох географічних зонах і часто асоціюється з важкими захворюваннями у дорослих собак, включаючи тих, хто має повний облік щеплень [38]. Він швидко поширюється і є одним з головних ізолятів у світі. Ці зміни CPV були пов'язані з генетичною адаптацією та зміною області капсидного епітопу В, що дозволяє парвовірусу розмножуватися та ефективніше поширюватися на чутливих собак, окрім здатності інфікувати котів [60]. Отже, еволюція CPV породила три генетичні/антигенні варіанти - CPV-2a, CPV-2b та CPV-2c [38, 126], які несуть невеликі антигенні варіації білка VP2, які можна розрізнити за допомогою генетичного аналізу і моноклональних антитіл [80]. Як зазначають N. Decaro та співав. (2020), наявність однієї зміни aa серед CPV-2a, -2b та -2c надає різні антигенні властивості, про що свідчить різна реакційна здатність до специфічних моноклональних антитіл [40].

Також було виявлено численні штами, які спільно інфікували окрему собаку чи кішку. Крім того, існують первісні докази рекомбінації між вірусом котячої панлейкопенії (FPV) і штамами CPV у природі. Щодо штамів CPV-2 повідомлення з'являються рідко, а частіше ізолюють штами 2a, 2b або 2c. У Південній Америці, Європі та на півночі Африки всі три спостерігаються у багатьох країнах, де отримано велику кількість зразків. Ізоляти 2b та 2c переважають у Північній Америці. В Азії та в ізольованих острівних країнах із обмеженнями на імпортування, такими як Великобританія, Японія та Австралія, домінують штами 2a та 2b [60]. Отже, існує велика кількість літературних

джерел, але на даний час залишається невирішеним питання щодо парвовірусної інфекції собак і котів, його поширення, еволюції виникнення та розвитку [10].

Важливо відмітити, що до природного зараження собачим парвовірусом 2 сприйнятливі всі члени родини *Canidae* (собаки, вовки, койоти). Також зрозуміло, що собачий парвовірус 2 має широкий спектр господарів і може інфікувати багатьох членів порядку *Carnivora*, хоча часто інфекції виявляються легкими або субклінічними. Інфекція та захворювання були описані у членів родини *Mustelidae* та *Felidae*, зокрема в котів, норок і тхорів, а також у єнотів (родина *Procyonidae*). Отже, вірус продовжує залишатися дуже важливою причиною інфекційної діареї як у свійських так і в диких собачих [104].

Осмотична діарея, що виникає внаслідок пошкодження ворсинок, які можуть залишатися вкороченими після перенесеної інфекції до кінця життя, є ще однією можливою причиною розвитку хронічної діареї. Не існує гістологічних досліджень, які б оцінювали тривалі морфологічні зміни слизової оболонки кишечника після гострої деструкції внаслідок CPV інфекції. Дані про тривалі зміни слизової оболонки у собак, які пережили CPV інфекцію, також не доступні і їх слід збирати в подальших перспективних дослідженнях [79].

Оскільки однозначної кореляції CPV інфекції із підвищеним ризиком хронічних шлунково-кишкових проблем в майбутньому все ще не можна встановити. Зокрема, можливо, що будь-яка важка гостра шлунково-кишкова інфекція збільшує ризик виникнення хронічних захворювань в подальшому житті, як це спостерігається у людей. Не маючи бактеріологічного чи вірусологічного дослідження фекалій (крім CPV), не можна виключати, що в деяких досліджених цуценят присутня коінфекція, яка могла вплинути на клінічний результат. Тому необхідні майбутні перспективні дослідження, щоб провести розмежування впливу самої CPV інфекції, її лікування або будь-якої іншої важкої гострої шлунково-кишкової інфекції, яка діє в якості пускового механізму хронічних шлунково-кишкових проблем [79].

CPV-2 є не лише одним із найбільш значущих кишкових збудників у свійських собак і котів, але також був виявлений у щонайменше семи споріднених родин диких хижих [38], таких як сірий вовк (*Canis lupus*), червона лисиця (*Vulpes vulpes*), сибірський тигр (*Panthera tigris altaica*), цивета гімалайська (*Paguma larvata*), червона панда (*Ailurus fulgens*) і гігантська панда (*Ailuropoda melanoleuca*) [71]. Хоча хвороба несе потенційну загрозу для виживання диких хижих тварин та їх розмноження у багатьох країнах світу, досі залишається незрозумілим, які екологічні умови впливають на частоту захворювання в дикій природі. Таким чином, епідеміологічний нагляд і прогнозування ризику потребують додаткового розуміння факторів довкілля, що визначають географічне поширення захворювання [71]. Дослідження показали, що фактори навколишнього середовища, такі як географія, клімат і погода, мають істотний вплив на географічне поширення вірусів тварин. Наприклад, аденовірус, ротавірус, респіраторно-синцитіальний вірус, хантавірус і вірус пташиного грипу тісно пов'язані з температурою, опадами та вологістю, які можуть змінюватись локально та сезонно. Дійсно, CPV-2 демонструє місцеві й сезонні характеристики [136]. Але зв'язок умов довкілля та рівня захворюваності на CPV-2, наразі є невизначеним [71]. Ідентифікація потенційно шкідливих збудників у сприйнятливих популяціях є важливим першим кроком для оцінки та пом'якшення їх потенційного впливу на динаміку популяції диких тварин. Розуміння того, які екологічні фактори формують поширення і тяжкість захворювань, може допомогти контролювати вплив інфекцій на популяції господаря [92].

## Відкриття і еволюція парвовірусів

Хоча парвовіруси, ймовірно, циркулюють у м'ясоїдних тварин протягом мільйонів років, щодо зараження котів і єнотів було вперше повідомлено у 1920-х та 1940-х роках відповідно, а перші виділення вірусів у культурі тканин були зроблені у 1960-х роках [17]. Першого представника вірусів цієї групи виділив L.Kilham від щурів у 1959 р. Збудника парвовірусного ентериту собак у 1976 р. уперше виділив і описав Siegl. Він довів широке розповсюдження хвороби в США [11].

Захворювання норок виявилось новим синдромом, який вперше спостерігали в кінці 40-х років у Канаді, а згодом, у найближчі кілька років, хвороба поширилася серед норок. Як і парвовірус єнотів (RPV), багато вірусів, виділених від норок, не відрізняються від FPV котів або інших господарів, але більшість з них були зібрані через декілька років або десятиліть після першого спалаху, незрозуміло, яким був оригінальний вірус в норки, чи це був справді новий вірус у норки на той час, чи це було визнання вірусу, який вже давно інфікував норок [17].

У 1974 році випадково був виявлений парвовірус B19 (B19), що є єдиним членом родини *Parvoviridae*, який, як відомо, є патогенним для людини. Вірус поширений, і прояви інфекції коливаються залежно від імунологічного та гематологічного статусу господаря. У здорових імунокомпетентних дітей B19 є причиною інфекційної еритеми, нешкідливої висипної хвороби. Інколи інфекція, особливо у дорослих, пов'язана з гострою симетричною поліартропатією, яка може імітувати ревматоїдний артрит. Через тропізм B19 до еритроїдних клітин-попередників, інфекція людей з основним гемолітичним розладом викликає мінущий апластичний криз. У господаря з ослабленим імунітетом стійка інфекція B19 проявляється у вигляді чистої еритроцитарної аплазії і хронічної анемії. Так само незріла імунна відповідь плода може зробити його сприйнятливим до інфекції, що призведе до загибелі плода внутрішньоутробно, гідропса плода або розвитку вродженої анемії [104].

У 1974 р. Cossart та ін. вперше виявив В19 під час оцінки тестів на поверхневий антиген вірусу гепатиту В. Назва походить від кодування зразка сироватки, номер 19 на панелі В, який дав аномальні результати при тестуванні за допомогою імуноелектрофорезу та радіоімунологічного аналізу. Електронна мікроскопія (ЕМ) виявила наявність частинок діаметром 23 нм, що нагадують парвовіруси тварин. В19 був незалежно описаний в Японії через 5 років як вірус "Nakatani", але наступні випробування показали, що обидва віруси є однаковими. Хоча спочатку він був позначений як «парвовірусоподібна частинка сироватки» або парвовірус людини, в 1985 році він був офіційно визнаний членом *Parvoviridae* і Міжнародним комітетом з систематики вірусів затверджений як В19 [104].

Парвовірус собачих типу 2 (CPV-2) (наразі позначений вірусом панлейкопенії котячих як *Carnivore Protoparvovirus type 1*) є членом роду *Parvovirus* з родини *Parvoviridae*. Вперше він був ідентифікований у Сполучених Штатах наприкінці літа 1978 року [104, 119], а згодом було виявлено, що він швидко поширився в світі протягом 1-2 років через імунологічно незрілу популяцію свійських і диких членів родини *Canidae* [71, 82 ], заразивши щонайменше 80% світової популяції собак, ініціював пандемію хвороби, яка викликала серйозні занепокоєння як у ветеринарних закладах, так і в інституціях охорони здоров'я через спочатку невідомий характер і спектр господарів, а також швидкість, з якою вона поширюється [17, 104, 119]. На теренах колишнього СРСР дане захворювання вперше виникло у 1980 р. в Москві, під час проведення Всесвітньої Олімпіади. У колишньому СРСР парвовірус від хворих собак уперше виділили А.А. Сулимов, К.Н. Груздев, А.В. Селиванов в 1980 р. Нині парвовірусний ентерит досить широко розповсюджений в Україні [11].

Розуміння інфекційних захворювань поза окремими клінічними випадками вимагає оцінки екологічної та еволюційної перспектив. В основі епідемії - взаємодія між популяціями двох видів, збудника і господаря, і отже, має формальну схожість з системами хижак-здобич та іншими споживчо-

ресурсними системами, які екологи вивчали протягом десятиліть. Як наслідок, еволюція збудників може відбуватися в дуже короткі терміни, значні еволюційні зміни можуть відбуватися в ході однієї епідемії або навіть під час окремих інфекцій. Яскравим прикладом є розвиток резистентності в бактерій у відповідь на антимікробну терапію і, трохи більшою за тривалістю, антигенною зміною вірусів грипу, що призводить до необхідності частого оновлення складу вакцини проти грипу. Динаміка передачі зоонозів глибоко закладена в екологію і еволюційну біологію їх господарів. Зооноз включає взаємодію між щонайменше трьома видами: одним збудником і двома видами господаря, з людьми та іншими видами тварин, які діють як резервуар інфекції [75].

Поява собачого парвовірусу являє собою добре задокументований приклад, що підкреслює виникнення нового вірусу шляхом міжвидової передачі, наголошують [67]. Найдавніші докази CPV інфекції в собачих видів з'явилися після виявлення антитіл до CPV у диких вовків (*Canis lupus*), які були взяті на вибірку у північно-східному штаті Міннесота протягом 1973 року [84, 119]. Територія, на якій зловили перших антитіл-позитивних вовків, – це дика місцевість, але вона містить гравійні дороги та маршрути на каное і відвідується людьми й собаками. CPV статус вовків до 1973 року не відомий [84]. У 1972 р. автори відібрали лише двох вовків, жоден з яких не був позитивним, хоча в одного був титр антитіл 128, який деякі вважають позитивним. У травні 1973 року дослідники зловили першого з п'яти CPV-позитивних (titer 5256) вовків. Вже у 2004 р. поширеність антитіл до CPV у більшій частині штату Міннесота становила 100% (n517), натомість, з 1997 по 2004 р. поширеність антитіл у дорослих в ISA становила 87% (72 з 83 тварин) [84]. Згодом антитіла до CPV були виявлені у свійських собак (*Canis lupus familiaris*) [84, 119]. Аналіз послідовності та ретроспективні серологічні дослідження показали, що безпосередній предок вірусу почав інфікувати собак у Європі на початку або в середині 1970-х; цей висновок ґрунтується на виявленні вірусоспецифічних антитіл у сироватках собак в Греції, Нідерландах і Бельгії у 1974, 1976 та 1977 роках відповідно [67, 88, 104, 119]. Протягом 1978



р. антитіла вперше були знайдені у собак в Японії, Австралії, Новій Зеландії та США, що підтверджує, поширення вірусу в світі менше ніж за 6 місяців. З цього року вірус став поширеним у собак по всьому світу. Протягом 1979 року також були широко інфіковані дикі койоти в США [88].

Стабільність вірусу, його ефективна фекально-оральна передача та майже універсальна сприйнятливість популяції собак у світі, ймовірно, пояснюють виникнення цієї видатної пандемії [104].

З раптовою появою CPV-2 були розвинуті різні гіпотези щодо його появи. Були запропоновані поодинокі мутації FPV або можлива зміна живої вірусної модифікованої FPV вакцини у культурі тканин. Друга теорія ґрунтувалася на двох фактах: перший, CPV-2 добре реплікувався у клітинах котячих *in vitro*, а по-друге, рестриктазний аналіз показав більше ділянок рестрикції, спільних між декількома вакцинними штамми FPV та ізолятами CPV-2, ніж з іншими ізолятами FPV. Однак аналіз послідовності ДНК ізолятів FPV і вакцинних штамів показав, що все це були типові віруси FPV. Truyen та ін. (1995) запропонував ще одну можливу причину появи CPV-2. Секвенування ДНК ізоляту від арктичної лисиці (*Alopex lagopus*), BFPV, показало типову вірусну послідовність FPV з точки зору змін всіх кодуєчих і більшості некодуєчих нуклеотидів, але вона також містила три нуклеотидні зміни, що не кодують, такі ж, як у вірусів CPV. Іншу послідовність парвовірусної ДНК європейської червоної лисиці (*Vulpes vulpes*) можна було проаналізувати та класифікувати як вірус CPV-2, але з однією різницею нуклеотидів кодування специфічної для FPV (позиція: 3094) [119].

Цей нуклеотид змінює амінокислоту 103 структурного білка VP2 з серину на аланін. Автори проаналізували одну додаткову парвовірусну послідовність червоної лисиці, що знову виявило проміжні особливості між FPV та CPV-2, додатково підтримуючи цю гіпотезу. Отже, обидва ці віруси лисиці були проміжними між CPV-2 і FPV. У філогенезі порядку *Carnivora* лисиці класифікуються як більш тісно пов'язані з *Felidae*, ніж вовки, койоти або свійські собаки. Таким чином, CPV-2 міг виникнути з вірусу, подібного до FPV

у диких хижаків, а потім адаптуватися до собак [119, 121]. Хоча немає остаточних доказів, ця гіпотеза підтверджується активною циркуляцією проміжних вірусів між FPV і CPV в диких м'ясоїдних і нездатністю FPV інфікувати собак [121]. Виникнення CPV-2 в собак було пов'язано з вірусом, який набуває здатності зв'язувати рецептор собачого трансферину типу 1 через зміни його капсидного білка. Відмінності у верхній і бічній стороні потрійного шипа капсидної поверхні контролювали специфічне зв'язування рецептора трансферину типу 1 та ефективність зв'язування з котячими й собачими клітинами [89]. Ще одна важлива відмінність між цими двома парвовірусами м'ясоїдних, в тому, що CPV розвивається набагато швидше, ніж FPV [42].

Одже, дійсно, CPV-2 походить від FPV або близько пов'язаного з FPV парвовірусу диких хижих тварин (рис. 1).

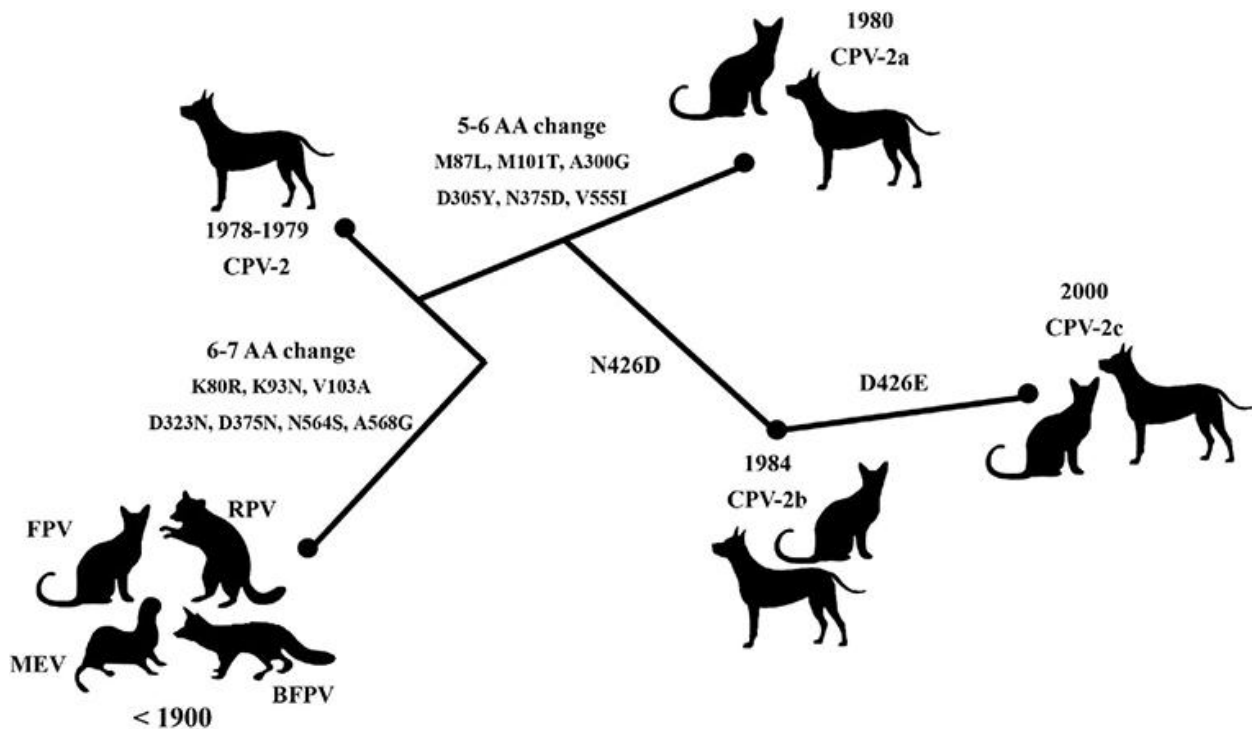


Рис. 1. Еволюція типів парвовірусу собак (CPV-2). Вважається, що CPV-2 походить від FPV або близько пов'язаного з FPV парвовірусу диких хижих тварин. Truyen U. , 2006 [121].

Запропоновано різні гіпотези щодо того, як це могло статися, включаючи пряму мутацію від FPV і контакт між котами й собаками, яких утримували як тварин-компаньйонів в одному помешканні [121].

Хоча відомо багато про молекулярні зміни, які дозволили вірусу панлейкопенії котячих поширитися на собачих, невідомо, де і коли відбулася ця мутація. Перші докази цього вірусу в собачих, зокрема у вовків у північно-східному штаті Міннесота в 1973 році, підтверджують думку про те, що дикі собачі, можливо, були залучені в цю адаптацію, вважають [84].

CPV - 2 з'явився спочатку як новий вірус наприкінці 1970-х, а потім з'явилася низка нових генетичних та антигенних варіантів, поширеність яких зросла через кілька років. Щонайменше два нові антигенні варіанти (CPV-2a та 2b) виникли з оригінального вірусу внаслідок чотирьох мутацій амінокислот у VP2 по відношенню до вихідного вірусу (2 до 2a) і двома змінами вже нового вірусу (2a до 2b), поступово замінюючи оригінальний вірус в популяціях собак [102]. CPV-2a, який замінив оригінальний CPV-2 з'явився у 1979 році і відновив здатність інфікувати котів та інших хижих тварин, а інший варіант під назвою CPV-2b був ідентифікований у 1984 році в США [71] та Америці [69]. CPV-2b вважається більш патогенним у деяких собак; дослідження, проведене в 1991 р., показало, що він замінив CPV-2a як причину парвовірозу в багатьох регіонах Сполучених Штатів. CPV зазнає постійної генетичної еволюції, і великі фенотипічні коливання можуть бути результатом заміни нуклеотидів [82].

Варіант CPV-2a демонструє кілька змін всередині білка VP2, включаючи Met87Leu, Ile101Thr, Ala300Gly та Asp305Tyr. Крім того, було визначено, що варіант CPV-2b містить додаткову зміну амінокислот, Asn426Asp [80, 119]. Протягом 90-х років ці два антигенні варіанти надалі еволюціонували в нові типи CPV-2a та -2b з заміщенням амінокислот у залишку 297 (Ser на Ala) [80]. Дані заміни змінили антигенні епітопи, які можна виявити за допомогою моноклональних антитіл, ці антигенні типи є переважаючими штамми, що в даний час циркулюють в різних популяціях собак і повністю замінили оригінальний CPV-2 вірус у всьому світі [119].

Здається, існує еволюційна перевага нових антигенних типів, які викликали цю заміну, але така селективна перевага не могла бути визначена між CPV-2a та CPV-2b. Обидва антигенні типи існують у різних

співвідношеннях в популяціях собак в світі. Відновлення діапазону господарів котячих за допомогою CPV-2a та CPV-2b, ймовірно, було селективною перевагою вірусу. Приблизно 5% парвовірусних інфекцій у свійських котів (*Felis catus*) викликається CPV-2a або CPV-2b. Крім того, великі коти також сприйнятливі до нових антигенних типів CPV. Послідовності ДНК CPV-2a та CPV-2b були виявлені у шести з дев'яти гепардів, а також у одного сибірського тигра, в яких спостерігали клінічні симптоми парвовірусної хвороби. Дуже висока поширеність інфекцій CPV-2a/2b у великих котів порівняно з свійськими котами може свідчити про більшу сприйнятливість цих видів до цих типів вірусів [119].

Показано, що нові антигенні типи CPV-2 інфікують інші види, крім котячих. Ізолят від кам'яної куниці (*Martes foina*) був ідентифікований як CPV-2a, тоді як від вухатої лисиці (*Otocyon megalotis*) ампліфікували послідовність ДНК CPV-2b [119].

Новий антигенний варіант, мутант Glu-426 (тепер його називають CPV-2c), вперше був виявлений в Італії в 2000 році [80], незабаром його було виявлено у багатьох інших європейських країнах, тоді як цей варіант був більш поширений в Азії [71] та Америці [69]. В антигенному варіанті CPV-2c було виявлено лише одну заміну залишків (Asp426Glu), на відмінну від CPV-2a та -2b [80].

Для визначення циркуляції CPV-2c в США були проаналізовані зразки фекалій вакцинованих і невакцинованих собак з 16 штатів і було показано, що 25,92% зразків містили CPV-2c [69]. Ці дані вказують на поширення CPV-2c в світі та привертають увагу до його швидкої ідентифікації, правильної діагностики і заходів контролю. Геном CPV-2c має принаймні дві мутації в гені VP2, які відрізняють його від CPV-2a та CPV-2b. Одна з цих мутацій в амінокислотній позиції 426: 2a – аспарагін, 2b – аспарагінова кислота, 2c – глютамінова кислота, які впливають на епітоп (антигенну детермінанту), що бере участь у зв'язуванні з клітинними рецепторами, тим самим потенційно впливаючи на патогенез і нейтралізацію антитілами [102].

Поява CPV-2с викликала велике занепокоєння серед заводчиків, власників собак і ветеринарів через швидке поширення й невизначеність щодо перехресного захисту, що надається вакцинами CPV-2. У Південній Америці CPV-2с було вперше виявлено в Уругваї у 2006 р. у фекаліях собак з клінікою. Згодом, після генетичної характеристики мутацій VP2, цей варіант був виявлений у сусідніх країнах таких, як Бразилія, Аргентина та інших. Згодом було показано, що цей варіант впливає на дорослих та імунізованих собак, а також на котів [38, 87], він швидко поширився і закріпився в популяціях собак в усьому світі. На сьогоднішній день варіант CPV-2с виявлений у високих частотах у багатьох країнах [102].

Сама рання ізоляція штаму CPV-2с була в 1996 році, а це доводить, що даний мутант циркулював в Німеччині на протязі, як мінімум, 4 років, перед тим, як був вперше виявлений в 2000 році в Італії [3, 80]. Епідеміологічний нагляд в Європі показує, що CPV-2с переважає в даний час в Італії, Німеччині та Іспанії, а також широко поширюється спільно з CPV-2а або -2b в Португалії, Бельгії, Франції, Греції, Болгарії, Швеції, Туреччині та Великобританії. Останніми роками CPV-2с також отримав широке поширення в Тунісі, США, Уругваї, Бразилії, Аргентині, Еквадорі, Мексиці та Марокко. Дивно, але варіант CPV-2с не був поширеним в Азії з моменту першого виявлення у В'єтнамі в 2004 році. Повідомлялося лише про декілька штамів CPV-2с в Індії, Китаї і Тайвані [80]. Філогенетичний аналіз показав, що недавній ізолят CPV-2с з Тайваню має спільне еволюційне походження з китайськими штамми CPV-2с, віднесених до нових азійських варіантів CPV-2с (Phe267Tyr, Tyr324Ile, Gln370Arg та Asp426Glu). Сучасний розподіл варіанту CPV-2с в світі продемонстровано на рисунку 2. В азійських країнах на сьогодні поширений або CPV-2а, або -2b [80].

CPV-2а, CPV-2b та CPV-2с відрізняються один від одного лише одним амінокислотним залишком. Епідеміологічні дослідження показують, що відносні частоти та генетичний склад їх різняться в різних країнах [38]. Тим не менше, вони мають подібні клінічні ознаки, починаючи від легкого до важкого

геморагічного ентериту, лихоманки, блювоти та часто смерті у важких випадках [71].

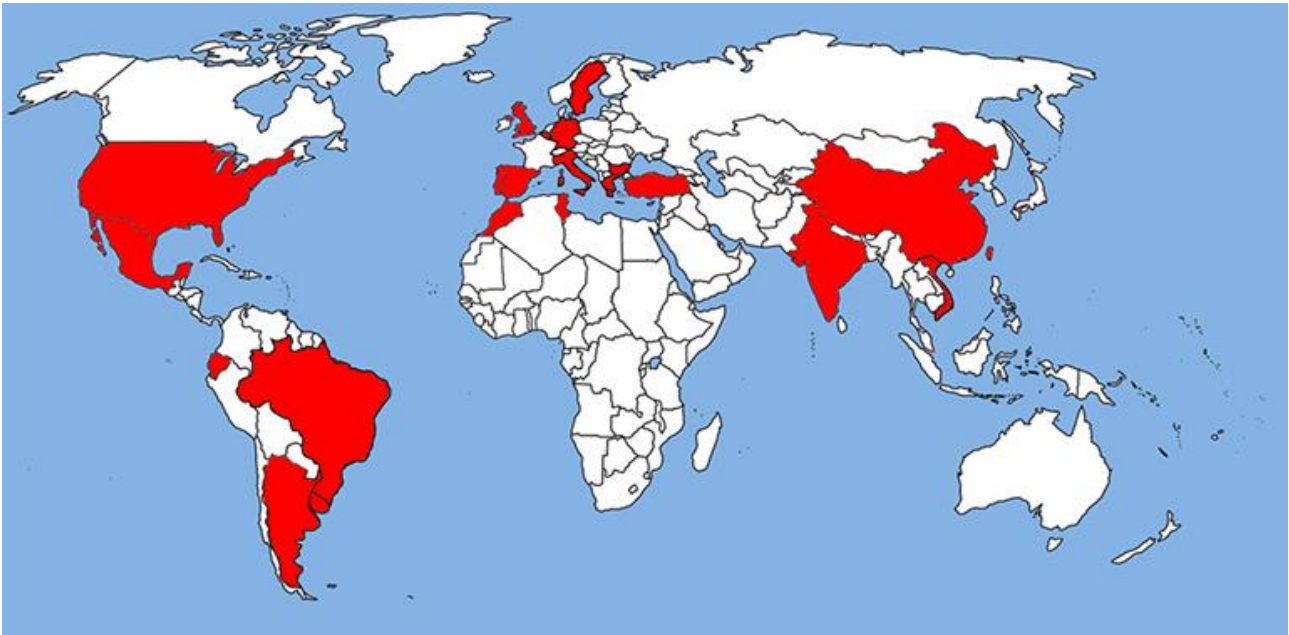


Рис. 2. Поширення парвовірусу собачих типу 2с (CPV-2с) в світі. Червоним кольором позначені країни, з яких були повідомлення щодо випадків CPV-2с. Lin C. N., Chiang S. Y., 2016 [80].

Згідно з аналізом генів VP2 з усіх ізолятів, ще три залишки aa стали новими потенційними осередками мутації: F267Y, Y324I та T440A. Штами, що кодують 267Y, вперше з'явилися у 2002 році та стали переважаючими з 2014 року. Штами, що кодують 324I, вперше з'явилися в 2006 році і стали більш поширеними, а також стали переважаючими у 2014 році. Заміна Y324I ідеально прогресує з 2006 по 2011 рр. Штами, що кодують 440A, вперше з'явилися в 1993 р., але постійно варіант з'явився з 2005 р. Хоча неможливо виключити помилки ПЛР у послідовностях, отриманих із загальнодоступних баз даних, тенденція до заміщення, безумовно, прослідковується чітко, наголошують P. Zhou та співав. (2017) [137].

Структура VP2 була завантажена з SWISS-MODEL і зображена в PyMOL (версія 1.5.0.4). Залишок aa 267 не знаходиться в жодній петлі (рис. 3). Залишок aa 324 розташований у петлі 3, верхнє місце виступу якої складається з aa 300-303, що вказує на те, що 324 не знаходиться у верхньому виступі. Натомість,

залишок аа 440 розташований у петлі 4, верхні ділянки виступу якої складаються з аа 422-428 та 433-443, що вказує на те, що 440 знаходиться у верхньому виступі петлі 4 [137].

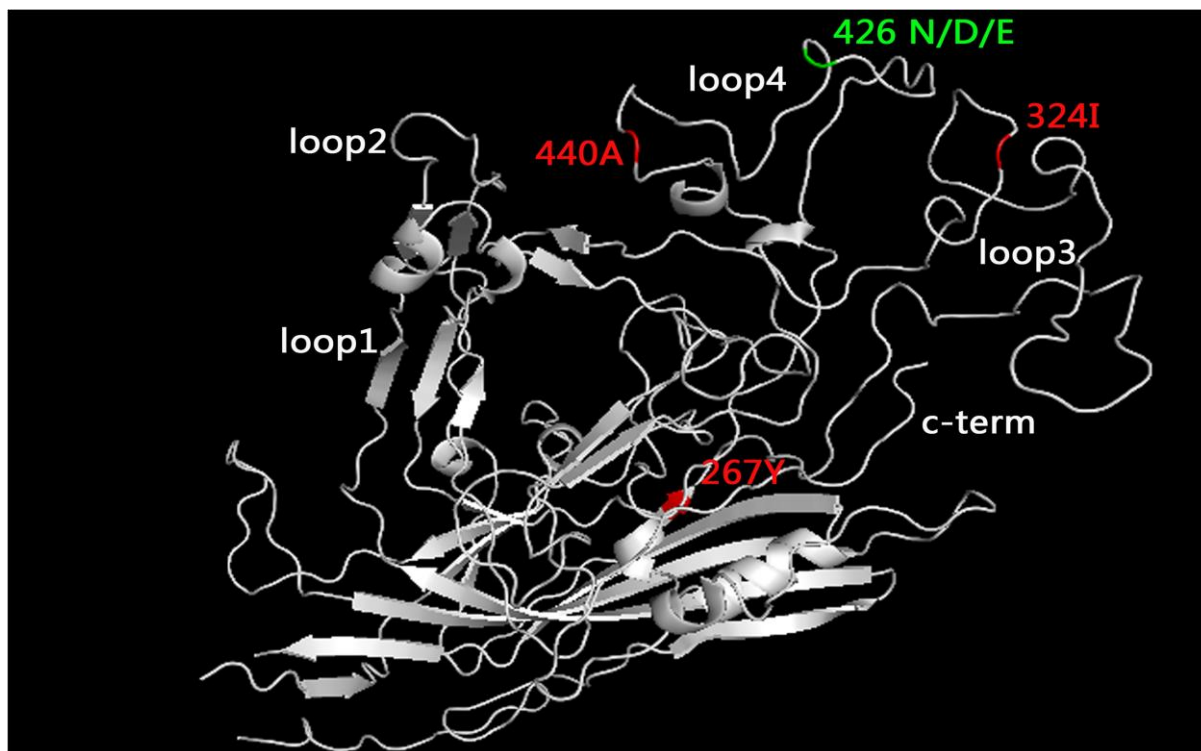


Рис. 3. Структурна модель VP2 та розподіл нових сайтів мутації аа (267, 324, 440). Ці ділянки були візуалізовані за допомогою PyMOL Molecular Graphics System, версія 1.5.0.4 Schrödinger, LLC. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175035.g007>

Таким чином, в результаті тривалого вивчення і молекулярної характеристики штамів, ізольованих у вогнищах парвовірозу по всьому світі, підтверджується безперервна генетична й антигенна еволюція CPV, результатом якої стало виникнення нових варіантів. У результаті виникло два важливих питання, особливо актуальних сьогодні: 1) як будь-який з антигенних варіантів впливає на імунітет, що виник внаслідок дії використаної вакцини? Та 2) чи є необхідність модернізації CPV-вакцин з використанням нових антигенних варіантів? Відповіді на ці питання можуть надати лише глибокі дослідження з використанням останніх досягнень молекулярної біології та імунології [3].

## Класифікація парвовірусів

Класифікація родини *Parvoviridae* спирається на морфологію і функціональні характеристики. Парвовіруси є звичайними збудниками в тварин і комах. До недавньої ідентифікації цирковірусів і пов'язаних з ними ТТ вірусів, парвовіруси були одними з найменших вірусів, що містять ДНК, здатних уражати клітини ссавців; отже, назва “parvum” (латинська), тобто дрібний [65].

Парвовіруси, які нас цікавлять класифікуються у групі (видах) вірусів панлейкопенії котів роду *Parvovirus*, родини *Parvoviridae*, і включають віруси, названі на честь господарів, від яких вони вперше були виділені: вірус котячої панлейкопенії (FPV) від котів, вірус ентериту норок (MEV) від норок, парвовірус собачих (CPV) від собак і парвовірус єнотів (RPV) від єнотів. Однак нинішня номенклатурна система може вводити в оману, оскільки спектр господарів цих вірусів не обмежується початковими видами ізоляції, а в деяких випадках поточні таксономічні списки окремих штамів можуть бути одним і тим же вірусом. Наприклад, FPV інфікує членів як *Feliformia*, так і *Caniformia*, так само як і CPV, демонструючи, що жоден вірус не є основним з точки зору спектру господарів. Крім того, RPV, з назви якого випливає, що це саме штам парвовіруса єнота, по суті є генетично ідентичним ізолятам FPV, виділеним від котів, демонструючи, що FPV може інфікувати багато різних видів м'ясоїдних тварин у багатьох родин [17].

**Таксономічна номенклатура.** Щодо оновлення систематики родини *Parvoviridae*, оглядовою групою *Parvoviridae* Study Group (SG), до складу якої входять всі члени Міжнародної комісії з питань таксономії вірусів (ICTV), останнім часом був поданий на розгляд ряд пропозицій [34].

Оскільки, таксономія цієї родини востаннє оновлювалася в 2004 році до опублікування 8-го звіту ICTV, отже суттєво застаріла [34].

Тим часом було виявлено багато нових вірусів-кандидатів і раніше не виявлених вірусних ієрархій, часто з використанням підходів виявлення вірусів,



які базуються на ампліфікації ДНК у ПЛР. Але такий підхід, як правило, обмежує характеристику складних вторинних структур у теломерах вірусних шипів, які грають важливу роль в їх життєздатності, що робить відновлення ДНК вірусів складним. Для розміщення цих важливих нових вірусів, уникаючи включення фрагментів вірусних послідовностей, інтегрованих у геноми господарів або метагеномних даних, які не мають цілісності або чіткої компетенції господаря, SG розробив політетичне визначення вірусу в родині *Parvoviridae*, наголошують [34].

Вірусне визначення, яке використовується в даних пропозиціях, наступне: "Для того, щоб агент був класифікований до родини *Parvoviridae*, його слід визнати справжнім парвовірусом на підставі його виділення та секвенування або, якщо це не вдалося, на підставі секвенування у тканинах, секретах або виділеннях однозначного походження господаря, підтвердженого даними його розподілу в декількох окремих господарях за схемою, сумісною з поширенням інфекції. Послідовність повинна складатися з одного фрагмента, містити всі неструктурні (NS) та області, що кодують вірусні частинки (VP) і відповідати обмеженням за розміром і шаблонам, характерним для родини". Це визначення дозволяє включити 134 нових вірусів і вірусних штамів до родини *Parvoviridae* разом з 47 із 53 раніше визнаних ізолятів [34].

Для підвищення таксономічної ясності та полегшення готовності до асиміляції наявних та майбутніх вірусів-кандидатів, також була проведена глибока переоцінка таксономічної структури та номенклатури родини, що призвело до розробки нових методичних рекомендацій. У підродині *Parvovirinae* ці зміни включають введення трьох нових родів і розширення назв п'яти існуючих родів із префіксами "parvo" або "proto". У підродині *Densovirinae* запропоновані зміни включають введення двох нових родів вірусів креветок і розширення існуючих назв роду *Iteravirus* та *Densovirus* на *Iteradensovirus* та *Ambidensovirus* відповідно. Отримані вісім родів в цій підродині добре підтримуються філогенетичним аналізом, як це проілюстровано на рисунку 4 і детально представлено у пропозиціях [34].

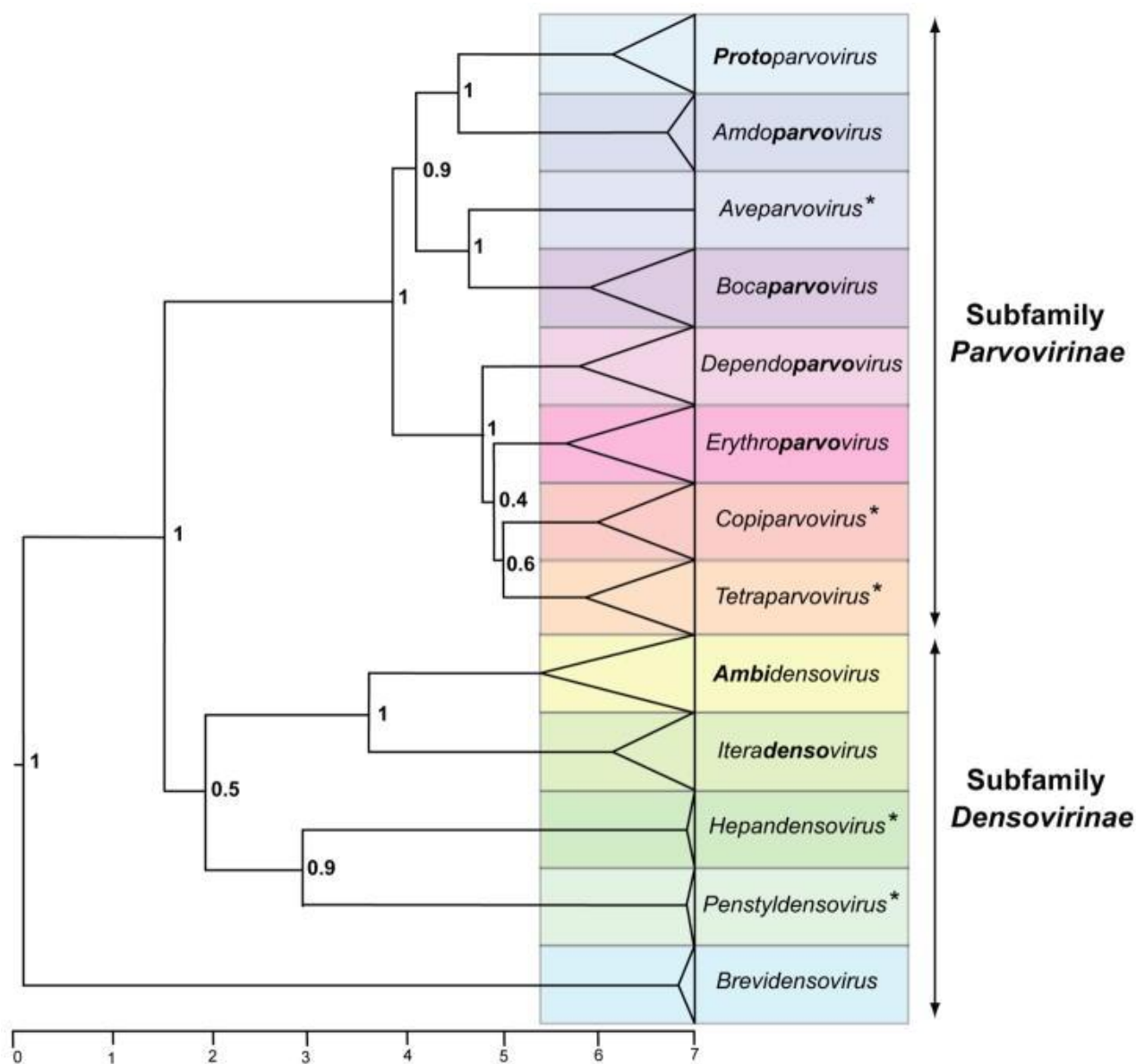


Рис. 4. Філогенетичне дерево, що показує роди в родині *Parvoviridae*. Cotmore S.F., Agbandje-McKenna M., Chiorini J.A. et al., Arch Virol, 2014; doi:10.1007/s00705-013-1914-1

Дві підродини, *Parvovirinae* та *Densovirinae*, відрізняються насамперед своєю здатністю заражати хребетних і членистоногих господарів, і це залишається у пропозиціях. Таке розділення підтримується байєсовою філогенією (by Bayesian), хоча це не відразу очевидно в рамках процедури вкорінення, що використовується (див. рис. 4) [34].

Пропозиції також розширюють назви більшості існуючих родів, вводячи префікс до кожного імені. Дві чіткі проблеми вирішуються таким чином. По-перше, потрібні спеціальні знання, щоб визнати, що *Amdovirus*, *Bocavirus*,

*Dependovirus* та *Erythrovirus* - це роди однієї підродини родини *Parvoviridae*, і що *Iteravirus* є родом підродини *Densovirinae*. Цю дислокацію буде усунено шляхом додавання префіксів «парво» або «денсо» для позначення належності до підродини, як у родах *Амдопарвовірус*, *Бокапарвовірус*, *Dependoparvovirus*, *Erythroparvovirus* та *Iteradensovirus* [34].

Можна сподіватися, що ця модифікація покращить розпізнавання родини, тим самим надаючи інформацію про загальні властивості вірусу будь-якого роду необізнаним людям, і позбавить необхідності пояснення таксономії у випадку порівняння вірусів з різних родів парвовірусу, вважають автори.

Хоча підродина належності вірусів до існуючих родів *Parvovirus* та *Densovirus* є явною, простонародне використання «парвовірус» та «денсовірус» неоднозначне, оскільки терміни вказують на декілька таксонів. Таким чином, «парвовірус» може відноситися до представників роду *Parvovirus*, підродини *Parvovirinae* або до родини *Parvoviridae*, тоді як «денсовірус» може вказувати на належність до роду або підродини. Для забезпечення більшої таксономічної точності пропозиції також вставляють префікс "Proto" перед *Parvovirus*, створюючи назву роду *Protoparvovirus* (з грецької, "proto", що означає "перший", в даному випадку перші ідентифіковані віруси), і "Ambi" перед *Densovirus*, створюючи назву роду *Ambidensovirus* (з латинської або кельтської, що означає «обидва», маючи на увазі транскрипцію *ambisense*). У цілому, ці зміни повинні забезпечити галузь більш зрозумілими рамками та більшою точністю при використанні таксономічно похідних термінів [34].

У підродині *Parvovirinae* є три нових роди, названі *Aveparvovirus*, для позначення птахів (*Aves*) господарів членів-засновників, *Copiparvovirus*, для корів та свиней, які були господарями перших двох ідентифікованих видів, і *Tetraparvovirus* від імені вірусу-засновника парвовірусу людини 4 (PARV4), використовуючи латинську «tetra» замість цифри 4. У підродині *Densovirinae* запропоновано два нових роди для розміщення вірусів креветок. Вони будуть називатися *Herpendensovirus*, щоб відобразити оригінальну назву цих вірусів,

«hepatopancreatic parvovirus», і *Penstyldensovirus* для *Penaeus stylirostris*, господаря та імені, засновника цього виду [33, 34].

Отже, виходячи з здатності інфікувати клітини хребетних або безхребетних, *Parvoviridae* поділяються відповідно на *Parvovirinae* і *Densovirinae* [65]. Віруси підродини *Parvovirinae* здатні інфікувати хребетних тварин і мають широкий спектр господарів, а саме заражають людей, свиней, кажанів, гризунів і декількох членів порядку *Carnivora* (відтепер їх називають «хижаками») і характеризуються більш-менш точною специфікацією господарів [67, 86]. *Parvovirinae* поділяються на три роди відповідно до їх транскрипції, характеру термінальних повторів і здатності ефективно реплікуватися автономно (рід *Parvovirus*), або з вірусом-помічником (рід *Dependovirus*), або переважно в еритроїдних клітинах (рід *Erythrovirus*) [65].

Таким чином, всі відомі парвовіруси, які заражають і викликають захворювання у хижих видів, належать до роду *Parvovirus* [119].

Хижі тварини заражаються трьома тісно пов'язаними автономними парвовірусами, які ми будемо називати «парвовірусами м'ясоїдних тварин», парвовірусом собачих (CPV), вірусом панлейкопенії котячих (FPV) і вірусом ентериту норок (MEV) [67]. Також в літературних джерелах кілька антигенно й генетично дуже близьких вірусів, таких як вірус панлейкопенії котячих (FPV), парвовірус собачих (CPV-2) разом з антигенними типами CPV-2a та CPV-2b, вірус ентериту норок (MEV), парвовірус блакитної лисиці (BFPV), парвовірус єнотів (RPV) і парвовірус єнотоподібної собаки (RDPV), неофіційно згруповані в підгрупу парвовірусу котячих [119].

Собаки й норки також є господарями інших віддалених споріднених вірусів у цій же підродині, включаючи дрібний вірус собак (також відомий як CPV типу 1 (CPV-1) або *minute virus of canines* (MVC)) і вірус Алеутської хвороби норок (AMDV), які належать до вірусів родів *Vocavirus* та *Amdovirus*, відповідно. Здається, імунологічні, епідеміологічні та патологічні взаємодії між CPV-1 або AMDV та CPV, FPV або MEV, відповідно, не існують в різних їх господарів [67, 119].

Відомо, що інфікувати людей можуть лише представники родів *Dependovirus* та *Erythrovirus*. Члени роду *Dependovirus*, який включає адено-асоційовані віруси від 1 до 6, потребують коінфекції клітин-мішеней аденовірусом або герпесвірусом для ефективної реплікації. Поки жоден залежний вірус не був остаточно пов'язаний з хворобою людини. В19 є автономним в тому сенсі, що не потребує наявності вірусу-помічника і тому до недавнього часу був віднесений до роду *Parvovirus*. Оскільки реплікація відбувається лише в попередниках еритроцитів, В19 наразі класифікується як член роду *Erythrovirus*, з яких він є єдиним прийнятним членом і видом типу. Тісно споріднені віруси, які викликають подібні захворювання у приматів, були запропоновані як додаткові члени до роду *Erythrovirus* (табл. 1) [65].

Отже, згідно з останньою класифікацією, CPV входить до родини *Parvoviridae*, підродини *Parvovirinae*, роду *Protoparvovirus* і утворює унікальний вид *Carnivore protoparvovirus 1* (CPPV-1), разом з парвовірусом котячих та іншими парвовірусами м'ясоїдних [21, 33].

Таблиця 1.

Витяг із чинної класифікації підродини *Parvovirinae*

Genus	Virus	Natural host(s)	Clinical spectrum
<i>Parvovirus</i>	<i>Aleutian mink disease virus</i>	Mink, ferret, skunk, raccoon	Immune complex disease and fetal death
	<i>Canine parvovirus</i>	Dog	Enteritis, myocarditis
	<i>Mice minute virus</i>	Mouse, rat	No known disease
	<i>Porcine parvovirus</i>	Pig	Abortion, fetal death
<i>Dependovirus</i>	<i>Adeno-associated virus 1 to 6</i>	Human	No known disease
	<i>Avian adeno-associated virus</i>	Birds	No known disease

Genus	Virus	Natural host(s)	Clinical spectrum
	<i>Canine adeno-associated virus</i>	Dog	No known disease
	<i>Bovine adeno-associated virus</i>	Cow	No known disease
<i>Erythrovirus</i>	<i>Parvovirus B19</i>	Human	Erythema infectiosum, aplastic crisis, arthritis, hydrops fetalis, etc.
	<i>Parvovirus V9<sub>a</sub></i>	Human	Aplastic crisis?
	<i>Chipmunk parvovirusa</i>	Chipmunk	No known disease
	<i>Simian parvovirusa</i>	Cynomolgus monkeys	Anemia
	<i>Pig-tailed macaque parvovirusa</i>	Pig-tailed macaques	Anemia and immunosuppression
	<i>Rhesus parvovirusa</i>	Rhesus monkeys	Anemia

*a* Proposed member of genus.

**Філогенез.** Філогенетичні дослідження та аналіз історичних зразків показують, що CPV з'явився з початку до середини 1970-х років, лише за кілька років до першого визнання [66]. Специфічний штам предків вірусу, який спричинив CPV, не був визначений, проте відомо, що CPV чітко отриманий або від FPV або від одного з близькоспоріднених вірусів диких м'ясоїдних тварин [67, 87].

Філогенетичні зв'язки між CPV-2 ізолятами від собак і вірусами від котів (FPV), норок (MEV), єнотів (RPV), єнотоподібних собак (RDPV) і блакитних лисиць (BFPV) показали, що всі CPV походять від одного загального предка і, що штами були здебільшого схожими на віруси різних диких тварин, включаючи єнотів і лисиць [18]. Показано, що CPV пов'язаний з вірусом, подібним до давно визнаного FPV, але, ймовірно, не від котів. CPV-2, ймовірно,

виник, коли набув мутації, що дозволили зв'язуватися з рецептором собачого трансферину (TfR) типу-1 [18]. Кілька досліджень показали, що TfR відіграє ключову роль у сприйнятливості клітин до інфекції цими вірусами [87, 88]. А D. Novosel та співав. (2019), після проведеного аналізу області VP2, припускають, що протопарвовіруси CPV2, FPV, MEV потенційно можуть бути одним трансвидовим вірусом, який може інфікувати порядок *Carnivore* [98].

Філогенетичний аналіз декількох вірусів, схожих на FPV, зібраних протягом 1960-х, 1970-х і 1980-х років, виявив штам вірусу арктичної лисиці на фермі в Фінляндії як найбільш тісно пов'язаний із CPV. Часткова послідовність парвовірусної ДНК від німецької червоної лисиці також виявилася проміжною між FPV і CPV, принаймні для охопленої геномної області. Таким чином, була запропонована роль резервуарів дикої природи у виникненні CPV, але переконливих доказів немає, зазначали [67].

CPV і FPV мають більше 98% ідентичних послідовностей ДНК, але мають видову специфічність, антигенні й гемаглютинаційні (НА) властивості, які контролюються геном капсидного протеїну. Успішна міжвидова вірусна передача та адаптація до нового собачого організму включали декілька змін амінокислот в й навколо потрійного шипа. Ці шість геномних змін були достатніми для CPV-2, щоб набути господарів з виду собачих, але втратити здатність до реплікації в котятках. Три відмінності у залишках VP2 93 (Lys на Asn), 103 (Val на Ala) та 323 (Asp на Asn) між FPV і CPV-2 могли представляти собаче коло господарів [88].

Зміни залишків VP2 80 (Lys на Arg), 564 (Asn на Ser) і 568 (Ala на Gly) були пов'язані з втратою здатності до реплікації у котів. Однак залишки 232 (Val на Ile) та 375 (Asp на Asn) також змінювались між послідовностями FPV і CPV-2. Варіант залишку 375 був виявлений лише в деяких ізолятах вихідного штаму CPV-2, а в пізніших варіантах CPV цей залишок повернувся до Asp, що дозволяє припустити, що 375Asn не є вирішальним для успіху CPV в природі. Однак, залишок VP2 375, який розташований збоку від потрійного шипа, ця амінокислота разом із 323 визначає залежність рН від НА [88].

Оригінальний штам вірусу 1978 р. був позначений як CPV-2, а протягом 1979 року з'явився варіант вірусу, який називався CPV-2а. Цей вірус змінив штам CPV-2 в світі протягом 1979 та 1980 років, і саме нащадки CPV-2а продовжують циркулювати в світі (рис. 5) [66].

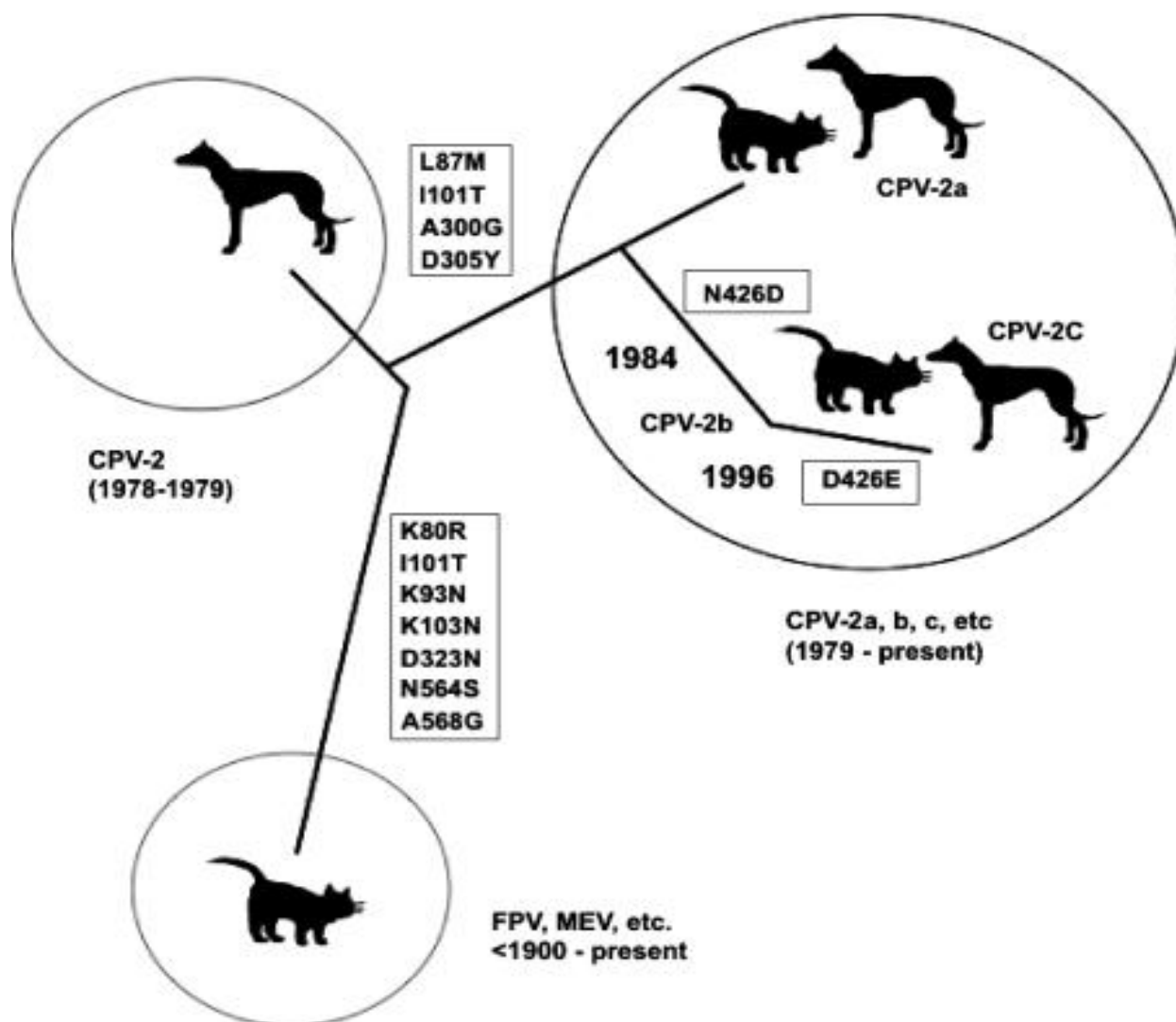


Рис. 5. Генетичні відносини та діапазон господарів FPV, CPV і пов'язаних парвовірусів. Вказується діапазон господарів, рік виникнення та генетичні відносини. Там, де вони були визначені, вказані господарі та мутації, які визначають штам. Hoelzer K., Parrish C. R. Vet Res, 2010; doi:10.1051/vetres/2010011

Штами CPV-2 та CPV-2а відрізняються за низкою властивостей, зокрема антигенною структурою за аналізом моноклональних антитіл, спорідненістю зв'язування з рецептором котячого трансферину (TfR) і здатністю до реплікації в котів. Незважаючи на те, що CPV-2 не реплікуються в котів, штамми CPV-2а,



виділені у 1980-х роках, ефективно заражали котів, і, за оцінками, 10–20% випадків захворювання котів на парвовірози в цей час в Німеччині, Японії та США були викликані CPV (хоча розміри вибірки були невеликими) [67]. Останнім часом філогенетичні аналізи виявили інші мутації в геномі цих варіантів. Ця зміна призвела до великої біологічної різниці між початковим штамом CPV-2 та його варіантами щодо вірулентності [129].

Філогенетичний аналіз парвовірусів м'ясоїдних тварин показує, що вони потрапляють у три чіткі клади, з найдовшою внутрішньою гілкою, що відокремлює FPV-подібні віруси від вірусів, виділених від собак. Усі відомі в даний час віруси CPV-2- та CPV-2a є монофілетичними, що свідчить про те, що в результаті одного випадку міжвидової передачі з'явилися всі відомі в даний час штами CPV [67]. Однак, як зазначають Voorhees та співавт. (2020) у варіантах бракує чіткої монофілетичної сегрегації через накопичення інших точкових мутацій у різних частинах їх геному та кодованих білках. Тому деякі парвовірологи пропонують розглядати три антигенні варіанти як такі, що належать до одного «кладу CPV-2a», який за допомогою філогенетичного аналізу утворює відмінну гілку від старого штаму CPV-2 [128]. Ізоляти CPV поділяються на два клади, один з яких містить ізоляти CPV-2, а другий, чітко визначений клад, що містить усі інші CPV-подібні віруси, які походять від одного предка CPV-2a [67].

Як зазначають N. Decaro та співавт. (2020), в даний час в науковому співтоваристві немає консенсусу, тому деякі парвовірологи все ще посиляються на три варіанти, тоді як інші визнають існування єдиного кладу CPV-2a, який охоплює всі варіанти CPV та штами, які є похідними CPV-2a [40].

Порівняння цілих геномів вірусів, демонструє, що послідовності FPV відрізняються від послідовностей CPV загалом 16 замінами, з яких 11 розташовані в генах капсидного протеїну, підкреслюючи важливу роль капсиду в цьому виникненні. Геноми CPV-2 та CPV-2a різняться сіма замінами, 5 з яких розташовані в гені капсидного білка [67].

На рівні популяцій CPV розвивається значно швидше, ніж FPV, середні оцінки дорівнюють приблизно  $2 \times 10^{-4}$  та  $8 \times 10^{-5}$  замін/область/рік, відповідно, а область гена капсидного білка вірусного геному розвивалася швидше, ніж область, що кодує неструктурні білки [66]. Слід відмітити, що оцінка швидкості заміни гена капсидного білка, пов'язана з появою CPV, знаходиться в діапазоні швидкостей, які спостерігаються в РНК-вірусів, що швидко розвиваються [67].

У той час як поява CPV-2, одразу після 1978 року, характеризувалася глобальним поширенням вірусів, еволюція CPV-2а, яка тривала на рівні популяції призвела до того, що він стає все більш географічно поділеним, і віруси тепер, ймовірно, циркулюють переважно локально [66]. Дійсно, були описані окремі тайваньсько-японські, в'єтнамські та індійські популяції CPV, і обмін генами між різними популяціями виглядає обмеженим, що вказує на сильно географічно розділені популяції в цих регіонах [67].

М. Kelman та співавт. (2020) була визначена подібність послідовностей VP2 штамів CPV диких і свійських собак, зібраних у великому регіоні Східної Австралії. Віруси цього кладу характеризувались білковими сигнатурами VP2 21-Ala, 297-Ala, 324-Iso та 555-Val. Два з цих залишків (297-Ala та 555-Val) є загальними, добре вивченими мутаціями серед австралійських штамів CPV порівняно з оригінальним вірусом CPV-2, що виник у собак наприкінці 1970-х років. Ще один залишок VP2 (324-Iso) штамів диких собак є загальним для азійських штамів CPV, а нещодавно був виявлений у свійських собак в Австралії. Виявлення цієї мутації штамів CPV диких собак також передбачає інтродукцію або циркуляцію азійських штамів в Австралії. Мутація Thr-21-Ala, присутня у послідовностях VP2 диких собак, також нещодавно була визначена, як нова мутація серед CPV свійських собак в Австралії [77].

Усі ізоляти CPV-2 по суті однакові за нуклеотидною послідовністю, тоді як віруси в кладі CPV-2а стали набагато різноманітнішими, і тепер вони можуть бути розділені за мутаціями, носіями яких вони є. Між тим ці CPV-2а віруси походять з монофілетичного кладу філогенезу парвовірусу і, ймовірно, мають схожі діапазони господарів. Деякі з точкових мутацій, які виникли та досягли

високої частоти в популяції CPV, змінюють антигенні властивості капсиду. Група мутацій CPV-2a призводить до зміни одного епітопу порівняно з CPV-2, тоді як заміна залишку 426 VP2 з Asn на Asp змінила другий епітоп і визначила так званий штам CPV-2b [67].

Близько 2000 року відбулася інша заміна того самого кодону на залишок 426, змінивши Asp 426 на Glu, даючи ще один антигенний варіант, який називають CPV-2c. CPV-2b (426Asp) був виявлений в світі незабаром після його появи в 1984 році [67], тоді як з 2000 року штам CPV-2c (426Glu) також був виявлений у багатьох регіонах світу, включаючи декілька країн Європи, В'єтнам, Північну та Південну Америку [69].

Оригінальні CPV-2a (426Asn) та CPV-2b спільно циркулювали у багатьох частинах світу після того, як CPV-2b з'явився близько 1984 року, і відносні частоти двох штамів виявилися різними в залежності від географічного регіону. Наприклад, у Бразилії спільно циркулювали CPV-2a та -2b, принаймні після 1986 року, причому CPV-2b був найбільш поширеним варіантом між 1995 і 2001 роками. Навпаки, CPV-2a, здавалося б, був домінуючим варіантом в Італії протягом декількох років у 1990-х, тоді CPV-2a та CPV-2b досягали аналогічних частот у 1999/2000 [67].

У Північній Америці, CPV-2b став переважаючим підтипом протягом багатьох років, тоді як CPV-2c став поширеним приблизно з 2007 року [69]. Але причини тривалої спільної циркуляції різних штамів або варіації поширеності підтипу в різних частинах світу лишаються не ясними [67].

Незважаючи на еволюційні обмеження, пов'язані з відносно низьким рівнем мутацій та обмеженим різноманіттям в господарі, CPV все ще може швидко адаптуватися до придбання нових діапазонів господаря та уникнення гуморального імунітету господаря, ймовірно, покладаючись на сильний та прямий позитивний відбір відносно невеликої кількості мутацій. Наприклад, під час адаптації до альтернативних TfR-господаря, зміни однієї амінокислоти в структурі капсиду CPV можуть безпосередньо змінити взаємодію капсиду з апікальним доменом TfR або гнучкість поверхні капсиду, яка взаємодіє з

рецепторами CPV для зв'язування з собачим TfR та при адаптації CPV до лисячого TfR. Отже, придбання нових діапазонів господарів може відбуватися поетапно, коли одна або невелика кількість мутацій дає змогу закріпитись у нового хазяїна, як це показано в роботі, після росту на клітинах сірої лисиці і, можливо, супроводжується невеликою кількістю додаткових мутацій, які оптимізують взаємодію вірусу та господаря. Як було показано I.E.H. Voorhees та співав. (2020), подібна динаміка може спостерігатися з епітопами антитіл та ухиленням CPV від гуморального імунітету, а поодинокі мутації впливають на зв'язування моноклональних антитіл [128].

У сукупності, порівняння, як багаторічних глобальних, так і короткочасних еволюційних процесів всередині господаря дає унікальне детальне уявлення про еволюцію нового вірусу в контексті швидкої адаптації до хазяїна, для якої високий рівень різноманіття, як всередині, так і між господарями, не є визначальними ознаками, зазначили в своєму дослідженні автори.

Це контрастує з моделями, які зазвичай представлені для РНК-вірусів з подібною або більшою еволюційною здатністю через низьку точність їх РНК-полімераз. Тому автори припускають, що, хоча час очікування на корисні мутації CPV, ймовірно, довший, ніж той, що спостерігається у багатьох РНК-вірусів, після появи таких мутацій природний відбір може швидко зафіксувати їх у популяції, оскільки цьому сприяють порівняно швидка реплікація і поширення вірусів. Під час ранньої появи CPV в собак було багато можливостей для поліпшення пристосованості, завдяки чому численні корисні мутації успішно фіксувались в популяції, наголошують [128].

## Структура парвовірусу і організація вірусного геному

Тривимірна структура частинок CPV-2, FPV і CPV-2a була визначена в атомній роздільній здатності з використанням рентгенівської кристалографії [88]. Парвовіруси мають невеликий (діаметром ~ 25 нм) ікосаедричний капсид без оболонки, в якому запакований лінійний одноланцюговий негативно-чутливий ДНК геном ~ 5200 нуклеотидів (рис. 6).

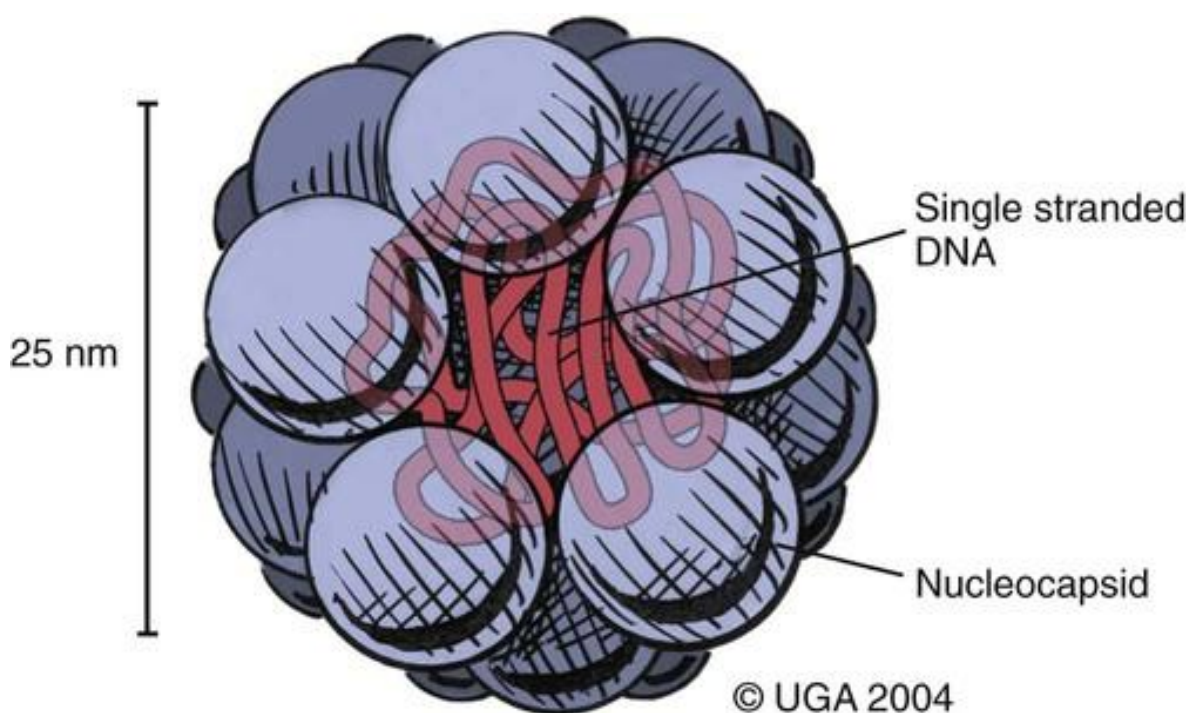


Рис. 6. Структура парвовірусу (Art by Kip Carter © 2004 University of Georgia Research Foundation Inc.)

Геноми прості й містять дві основні відкриті рамки зчитування (ORFs), одна з яких кодує неструктурні білки NS1 і NS2, а друга два структурні білки VP1 і VP2. Обидва кінці генома мають паліндромні шпильки з приблизно 150 основ, які використовуються для реплікації вірусної ДНК [67, 86, 88].

Механізм транскрипції господаря переносить геноми в мРНК, і в ядрі відбувається реплікація. Капсиди парвовірусу є високоантигенними і відіграють головну роль у визначенні спектру господарів і тропізмів тканин

господаря, а також схильні до імунологічного тиску. Неструктурні білки є багатофункціональними і потрібні для експресії вірусних генів і реплікації геному. Парвовіруси реплікуються, використовуючи різні компоненти комплексу реплікації ДНК клітин-господарів і, оскільки вони не можуть викликати мітоз, лише реплікуються в клітинах, які активно діляться [67, 86].

Парвовірусний капсид містить 60 субодиниць білка VP1 (5–6 копій) та VP2 (54–55 копій), які мають спільну структуру. Області кодування для білків VP1 (727 залишків) та VP2 (584 залишків) перекриваються, крім 143 амінокислотної N-кінцевої області, унікальної для VP1. Два структурних білка продукуються шляхом альтернативного сплайсингу вірусних мРНК. Білок VP2 може розщеплюватися біля свого N-кінця за допомогою протеаз-господарів для отримання іншого структурного білка, VP3. Капсидні білки мають високо збережене центральне ядро, що складається з восьмиланцюгової, непаралельної  $\beta$ -бобіни з гнучкими петлями між  $\beta$ -ланцюгами, які взаємодіють, утворюючи більшу частину капсидної поверхні. Поверхня капсиду включає в себе підняту область (шип) довжиною 22 Å на потрійних осях, заглиблення (каньйон) глибиною 15 Å, що оточує циліндричні структури на п'ятикратних осях, і заглиблення (ямка) глибиною 15 Å на подвійних осях. Крім того, потрійні осі є найбільш антигенною областю капсиду і служать мішенню для нейтралізуючих антитіл [88].

Віріон В19 має просту структуру, що складається лише з двох білків і лінійної однострочної молекули ДНК. Безоболонкові вірусні частинки мають діаметр  $\sim 22 - 24$  нм і демонструють ікосаедричну симетрію, і часто як порожні, так і повні капсиди видно негативним фарбуванням та ЕМ (рис. 7). Рентгенівська кристалографія показала, що поверхня В19 суттєво відрізняється від поверхні інших парвовірусів відсутністю чітких шипів на трикратних ікосаедричних осях, що беруть участь у розпізнаванні та антигенності господаря. Обмежений вміст ДНК та відсутність ліпідної оболонки роблять В19 надзвичайно стійким до фізичної інактивації [65].

Стійкий у кислому середовищі при рН 3, при прогріванні при 60 ° С протягом години, не чутливий до цілого ряду дезінфікуючих речовин, впливу факторів зовнішнього середовища. Він стійкий до дії ефіру, хлороформу, спирту і чутливий до гіпохлориту натрію та соди [11, 30]. Інактивація вірусу може бути досягнута формаліном,  $\beta$ -пропіолактоном та гамма-опроміненням [65]. Крім того, на відміну від CDV і, в меншій мірі, CAdV-1, де збереження поза господарем відносно недовговічне, CPV екологічно стійкий і здатний існувати поза господарем у сприятливих умовах протягом 12 місяців або довше [60]. Ці фактори представляють ще одну велику проблему для зупинки передачі CPV, яка в основному є непрямомою через фоміти, зазначають автори.

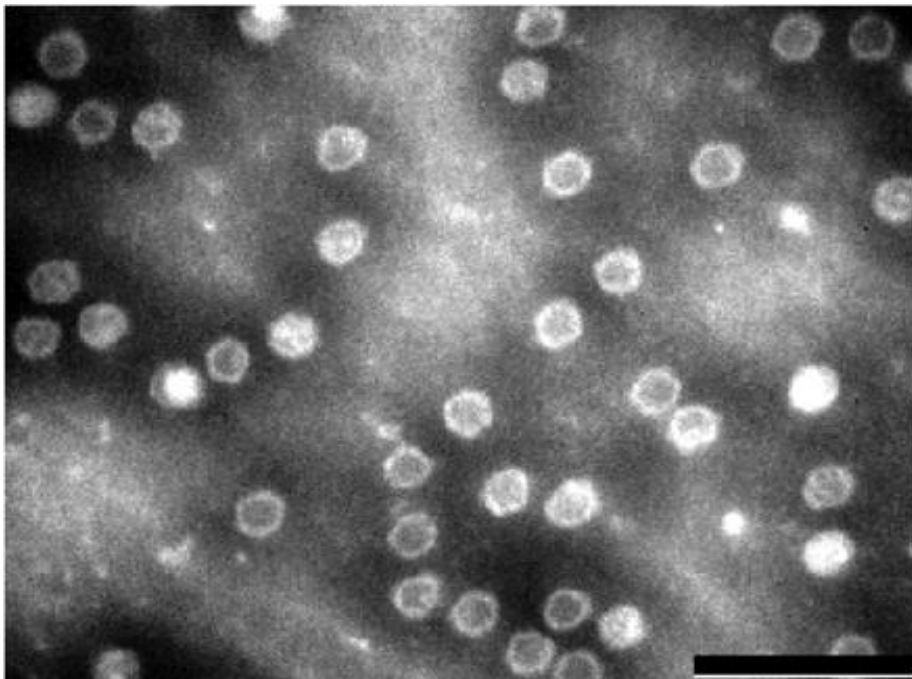


Рис. 7. Вірусні частинки при збільшенні  $\times 250\,000$ . Шкала масштабу = 100 нм. Heegaard E. D., Brown K. E. Clin. Microbiol. Rev., 2002; doi: 10.1128/CMR.15.3.485-505.2002

Одноланцюговий геном В19 містить 5 496 нуклеотидів (nt), які складаються з внутрішньої кодуєчої послідовності 4 830 nt, обмеженої термінальними повторюваними послідовностями 383 nt кожна. Як і у більшості парвовірусів тварин, геном В19 має дві великі відкриті рамки зчитування, з єдиним неструктурним білком (NS1), кодованим генами з лівої сторони генома,

і двома капсидними білками (VP1 і VP2) кодованими генами праворуч. До найважливіших вірусних білків належать основний неструктурний білок NS1 та два структурних білка VP1 та VP2 [65].

Діапазон господарів і переключення господарів парвовірусів корелюють із специфічними мутаціями білка капсиду VP2. Генотип CPV-попередника (CPV-2) вражав собак, але не зміг заразити інших хижих тварин. Подальші мутації залишків VP2 дали два пандемічних варіанти, CPV-2a та CPV-2b, з можливістю зараження декількох видів у *Carnivora*. У VP2 є ряд поліморфних ділянок, які різняться в господарів і мутації в цих ділянках, можуть модифікувати зв'язування антитіл або змінювати структуру капсиду [86].

Генетичні мутації в структурі поверхневого рецептора вірусу трансферину призвели до структурних змін, які контролюють адаптацію господаря CPV штамів і можуть впливати на перехресну реактивність при імунологічному тестуванні. При порівняннях генетично різні штами можуть відрізнятися за своєю вірулентністю. Клінічна значимість цих структурних змін і ступінь гетерологічного перехресного захисту між штамми потребують подальшого уточнення [60].

**Антигенні варіанти.** Три варіанти по-різному розповсюджені по всьому світу, тоді як старий тип CPV-2 більше не циркулює в польових умовах і присутній лише в складових деяких вакцин [39].

Після виявлення CPV-2 в багатьох країнах, близько 1980 р. у США цей вірус був замінений антигенно-генетичним варіантом, позначеним CPV-2a. Хоча штам CPV-2 був присутній у США, Японії, Бельгії і Австралії до 1980 року, він був замінений варіантом CPV-2a в усіх цих країнах між 1979 і 1982 роками, а також у Франції і Данії. Дослідження сироваток, зібраних у диких койотів (*Canis latrans*) між 1979 та 1984 роками у США, також показало, що спочатку вони були заражені CPV-2, але після 1980 року молоді койоти заражалися CPV-2a, а також варіантом 426Asp (також відомим як CPV-2b) [88].



Природна глобальна заміна CPV-2 на CPV-2a протягом 2–3 років свідчить про те, що CPV-2a має сильну епідеміологічну перевагу перед CPV-2. Було також помічено, що CPV-2a та його похідні відновили здатність заражати котів, а також він став найпоширенішим вірусом у багатьох інших м'ясоїдних тварин. CPV-2a став новою домінуючою лінією і зазнав подальшої еволюції, отримавши кілька загальних точкових мутацій у різних родах. Деякі з цих мутацій змінили антигенні властивості капсиду й досягли високих частот у вірусних популяціях. Штам CPV-2a, що виник у 1979 році, відрізняється лише п'ятьма або шістьма амінокислотами від ізолятів CPV-2. Зміни залишків 87 (Met на Leu), 300 (Ala на Gly) та 305 (Asp на Tyr) дозволили реплікацію у котів. Інші зміни між оригінальним CPV-2 та -2a відбулися також у гені капсидного білка, залишках 101 (Ile на Thr), 297 (Ser на Ala) та 555 (Val на Ile) [88].

Окрім оригінального антигенного варіанту CPV-2a, є два антигенні варіанти, названі CPV-2b (або VP2 426Asp) та CPV-2c (або VP2 426Glu). Хоча не всі вчені згодні з номенклатурою вірусу, посилення на CPV-2a, -2b та -2c є поширеним в літературі. CPV-2b вперше був виявлений у 1984 р. в США, а CPV-2c був ідентифікований у 2000 р. в Італії. Однак одне з досліджень показало, що найдавніший штам CPV-2c був виділений ще у 1996 році, тим самим даючи докази того, що цей варіант був поширений у Німеччині за 4 роки до першого виявлення в Італії [88].

Антигенні відмінності між трьома варіантами пов'язані зі змінами залишку 426 (Asn у CPV-2a, Asp у CPV-2b та Glu у CPV-2c). Ця мутація впливає на основну антигенну область (епітоп А), яка розташована у верхній частині потрійного шипа білка VP2. З аналізу послідовності ДНК CPV-2a та -2b було показано, що другий варіант відрізняється лише двома амінокислотами від першого в білку VP2. Дві специфічні для кодування зміни CPV-2b призводили до відмінностей у згаданих раніше залишках 422 VP2 та в ділянці 555 VP2 (рис. 8). Заміна залишку 555 VP2 (Ile на Val) являла собою реверсію або утримання послідовності CPV-2 і лише різниця в залишку 426 визначала визнаний змінений епітоп і являла собою заміну, унікальну для CPV-2b. Оскільки

антигенні штами CPV-2b та -2c відрізняються від CPV-2a лише в одній позиції (залишок VP2 426), деякі автори зараз вважають їх варіантами CPV-2a, а не окремими підтипами [88].

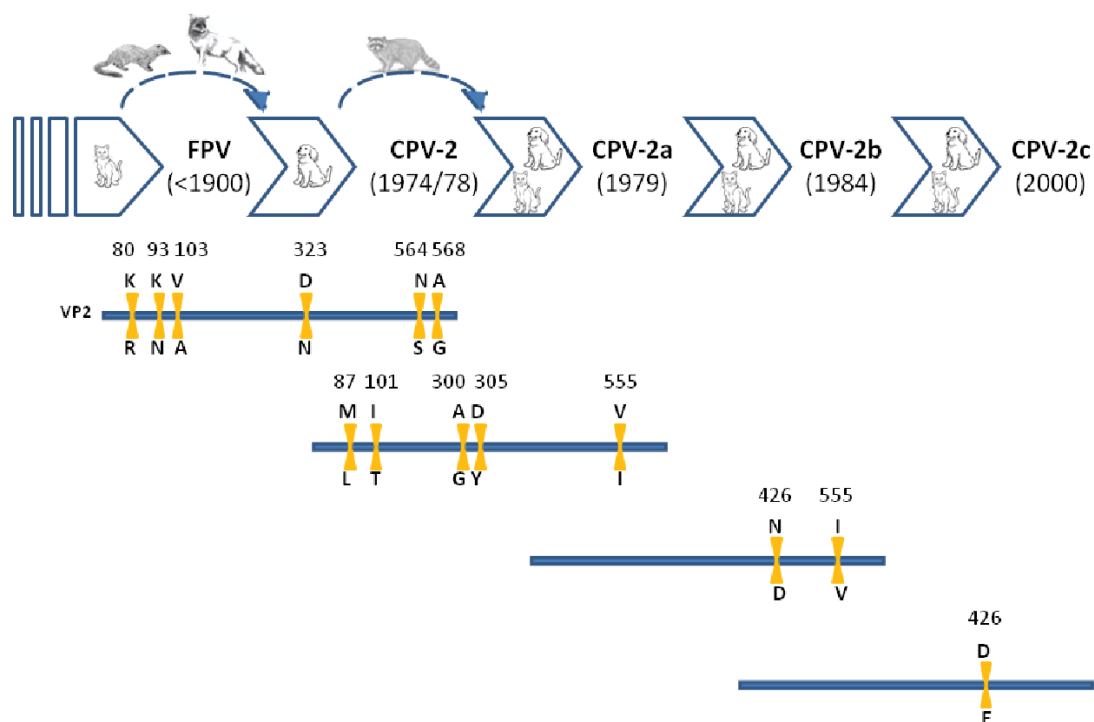


Рис. 8. Деякі еволюційні процеси CPV-2 у собак. Позначення антигенних варіантів CPV-2 та FPV на основі основних антигенних ділянок, що зустрічаються в капсидному білку VP2, які грають діапазоном господарів. Miranda C. Thompson G. J Gen Virol., 2016. doi: 10.1099/jgv.0.000540.

З еволюцією були виявлені подальші мутації на основі CPV-2a та CPV-2b, такі як новий CPV-2a та новий CPV-2b з мутацією S297A та CPV-2c (a) та CPV-2c (b) з мутацією Gly300Asp. Номенклатура варіантів CPV-2 суперечлива і заплутана, наголошують [137].

Крім того, з подальшим прогресування вірусної еволюції найменування буде і надалі нестійким. Отже, крім оригінального CPV-2, CPV-2a\2b\2c були визначені, як три унікальні варіанти, а наступні мутаційні варіанти вважаються суб-варіантами CPV-2a\2b: CPV-2a-297A, CPV-2a-300D, CPV-2a-297A300D, CPV-2b-297A та CPV-2b-297A300D. У зв'язку з цим в групі CPV-2b не існує єдиного мутаційного вірусу CPV-2b-300D. Є лише три ізоляти, які належать до варіанта CPV-2b-297A300D, що включає два ізоляти (JX475261 та JX475262) від ракуна звичайного (*Procyon lotor*), один ізолят (AB054224) від kota та

жодного від собак. Підсумувавши всі штами з мутацією 297A, автори виявили, що з 1990 року ця мутація була переважною у парвовірусів. Якщо буде нова мутація, вона може бути додана до цієї стійкої номенклатури як новий суб-варіант [137].

У всьому світі також є деякі епізодичні ідентифікації оригінального CPV-2, які розглядались як вакцинні штами. Дослідженні вісімдесят зразків представили деякі загальні залишки aa із вихідним CPV-2. Залишки aa двадцяти чотирьох штамів CPV-2 подібні до вакцинних штамів (оригінальний CPV-2) і розглядалися як вакцинні штами. Однак у п'ятдесяти шести штамів (CPV-2-подібних) виявляється одне або кілька місць мутації, подібних вакцинним штамам. У даний час широко використовуються модифіковані живі вірусні вакцини, основою яких є оригінальний CPV-2 [137]. Таким чином, штами, подібні CPV-2, можуть бути результатом повернення вакцинних штамів до вірулентності, зазначають автори.

З антигенним дрейфом відбулися три нові мутації в VP2 (F267Y, Y324I та T440A). Останнім часом широко використовуються інактивовані вакцини й модифіковані живі вірусні вакцини. Однак є певні занепокоєння щодо повної ефективності існуючих вакцин проти антигенних варіантів. Оскільки віруси завжди еволюціонують, щоб уникнути імунної системи шляхом антигенного дрейфу, нові мутації можуть бути спричинені імунним тиском вакцин. Тим часом ці самі нові мутації можуть бути причиною відмови від вакцини. Залишок AA 440, розташований у верхньому виступі петлі 4 білка VP2. Залишок aa 426, який знаходиться в одному верхньому виступі петлі 4, був визначений як основна ділянка мутації для еволюції CPV-2. Мутація залишку aa 440, який знаходиться в іншому верхньому виступі петлі 4, може спричинити вірусний антигенний дрейф. Таким чином, штами з VP2 440A можуть стати новим суб-варіантом CPV. Безумовно, необхідне проведення подальшого функціонального чи іншого тестування мутантів [137].

Отже, на сьогоднішній день три антигенні варіанти мають поширення у всьому світі, і, як виявлено, заражають різноманітні види. Повернення до виду

котячих і зараження інших видів, ймовірно, буде вибірковою перевагою для вірусу. Хоча CPV-2 вважається варіантом господарів вірусу, тісно пов'язаного з FPV, який здобув здатність заражати собак через диких хижаків, як повідомлялося раніше, було припущення, що поява CPV-2а пов'язана з адаптацією в собак [18].

Нещодавно проведене авторами дослідження показало, що єноти з США були носіями парвовірусів, подібних до CPV, протягом більше 20 років. У філогенетичному аналізі білка VP2 багато послідовностей RPV, а також один ізолят від рисі потрапили в проміжні положення між собачими штамми CPV-2 та -2а [18]. Отже, RPVs, можливо, відігравали центральну роль у переході між CPV-2 і пізнішими CPV-2а та спорідненими варіантами, які не тільки заражали собак, але й відновлювали здатність заражати котів - властивість, втрачену CPV-2 [88].

Однак, інші дикі тварини, такі як вовки, лисиці, шакали та койоти, які, як було виявлено, сприйнятливі до захворювання CPV-2, можливо, також відігравали певну роль в еволюції та поширенні CPV-2 [119].

Повідомлень щодо інфікування одночасно кількома варіантами CPV в свійських собак не багато, однак два випадки були описані. У недавньому дослідженні також повідомлялося про дві ко-інфекції, в яких одна собака була заражена CPV-2с та -2а штамми, де досліджувані послідовності відрізнялися в 29 нуклеотидах, а в іншій собаки послідовність CPV складала незначний штам CPV-2а (13,3 % вірусної популяції) та основний рекомбінантний штам (86,7%). Рекомбінантний штам виник через міжгенотипову рекомбінацію між CPV-2с та -2а штамми в межах гена VP1/VP2. Ці дані свідчать, що ко-інфекції та рекомбінація нині відбуваються між циркулюючими штамми в природних популяціях CPV, що вказує на те, що обидва можуть бути релевантними силами у створенні вірусного різноманіття та появи нових генотипів. Швидка геномна еволюція шляхом генетичного обміну може регулюватися обмеженням рекомбінації у конкретних гарячих точках генома, що сприятиме обміну всього гена VP2 [88].

**Вірусний цикл життя і особливості репродукції.** Життєвий цикл В19, як і у інших ДНК вірусів без оболонки, включає зв'язування вірусу з рецепторами клітини-господаря, проникнення, транслокацію геному до ядра господаря, реплікацію ДНК, транскрипцію РНК, збір капсидів і упаковку геному, і нарешті лізис клітини з вивільненням зрілих віріонів (рис. 9) [65].

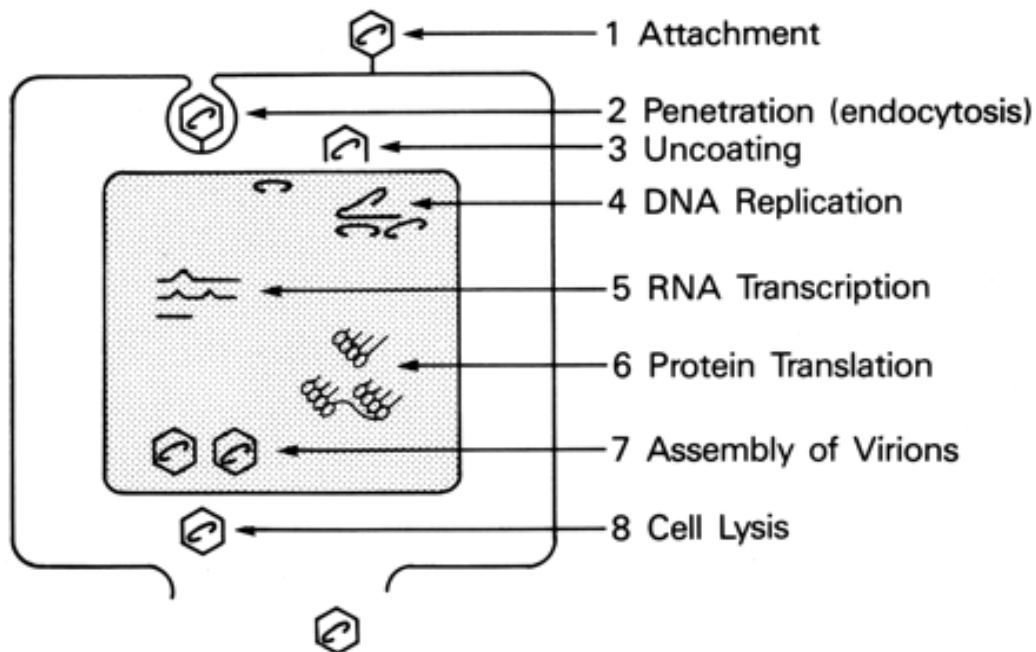


Рис. 9. Схема життєвого циклу В19. Heegaard E. D., Brown K. E. Clin. Microbiol. Rev., 2002; doi: 10.1128/CMR.15.3.485-505.2002

Автономні парвовіруси можуть розмножуватися лише в ядрі клітин, що діляться. Геном парвовірусів не кодує ДНК-полімераза, фермент, необхідний для початкової стадії реплікації парвовірусної ДНК, синтезу ланцюга ДНК комплементарного до одноланцюгової геномної ДНК вірусу. Оскільки клітинна ДНК-полімераза експресується лише під час мітозу, то перший та найважливіший етап реплікації парвовірусу вимагає ділення клітини. Вік зараженої тварини є дуже важливим, оскільки тканини плода й новонародженого є багатим джерелом мітотично активних клітин. У дорослих тварин лімфатична система і особливо епітелій кишечника містять численні клітини, що діляться, а тому є головними мішенями парвовірусної інфекції [119].

## Видові особливості деяких парвовірусів

**Парвовірус собачих.** У 1967 р. із зразків фекалій кількох здорових собак і собак з легкою діареєю було виділено невеликий вірус. Вірус був класифікований як парвовірус і названий *minute virus of canines* (MVC), або останнім часом собачий дрібний вірус. Ймовірно, інфекція MVC викликає захворювання лише в цуценят віком менше 3 тижнів або в плода. У цуценят клінічні ознаки - бронхіт та інтерстиціальна пневмонія, діарея та міокардит. Симптоми можуть відрізнятися за ступенем вираженості, і більшість інфекцій виявляються легкими або субклінічними, але про летальні випадки також повідомлялося. MVC інфекція вагітних сук може призвести до розсмоктування ембріонів, абортів і загибелі плода. Виявилось, що MVC антигенно не пов'язаний з парвовірусами інших видів і генетично дуже відрізняється від FPV та CPV. У США та Німеччині поширеність антитіл до MVC-інфекції у собак становить близько 50%. Щодо підтверджених смертельних MVC інфекцій були повідомлення з США, Скандинавії та Німеччини, і цілком ймовірно, що MVC трапляється у всьому світі. Домашня собака є єдиним відомим господарем, щодо випадків зараження MVC дикими собачими не повідомлялося [119].

CPV-2 належить до роду *Protoparvovirus*, який є членом родини *Parvoviridae* і входить до виду *Carnivore protoparvovirus 1*, разом з вірусом панлейкопенії котячих (FPV), вірусом ентериту норок (MEV) і парвовірусом єнотів (RPV), відповідно до визначень Міжнародного комітету з питань таксономії вірусів [38, 88, 103].

Нове вірусне захворювання, яке уразило вид собачих з'явилося в 1978 р. Було відмічено клінічну схожість з FPV інфекцією в котячих. Подальші антигенні та генетичні аналізи підтвердили дуже тісний зв'язок між FPV і новим вірусом собак, який назвали парвовірусом собачих типу 2 (CPV-2), щоб відрізнити його від віддаленого спорідненого парвовірусу собачих типу 1 (*minute virus of canines*, MVC), який був ізольований за багато років до цього [119]. Отже, як було сказано вище, собачий парвовірус типу 2 генетично

відрізняється від раніше описаного дрібного вірусу собак, який зараз називають собачим парвовірусом типу 1 або собачим бокавірусом [18, 104].

Натомість, CPV-2 тісно пов'язаний з FPV більш ніж 98% гомологією геному і лише шістьма кодуєчими нуклеотидними відмінностями білка VP2 (позиції: 3025, 3065, 3094, 3753, 4477, 4498). Біологічні ефекти цих кількох геномних змін були величезними, оскільки CPV-2 набув коло господарів серед собачих, але втратив здатність до реплікації в котів [119]. Таким чином, нині вважається, що CPV є варіантом FPV котів чи іншого хижака, який набув здатність інфікувати собачих після певної кількості мутацій в гені капсидного білку (VP2), шляхом заміни поверхневих залишків [18, 86]. Ці віруси використовують рецептор трансферину типу 1 (TfR) в якості основного рецептора для злиття та інфікування клітин. Клітини собачих протистоять зараженню FPV, оскільки котячий вірус не може зв'язуватися з TfR собачих, зокрема через унікальну ділянку глікозилування, присутню в TfR собачих [18]. Хоча коти можуть заражатися CPV, собаки лишаються природним резервуаром збудника [86].

Діапазони господарів CPV-2 і FPV є складними і відрізняються *in vitro* та *in vivo*. FPV реплікується у клітинах котячих *in vitro* та у котів *in vivo*, але не інфікує клітини собачих *in vitro* та демонструє лише обмежений спектр тканин *in vivo*. CPV-2 реплікується в клітинах собачих і котячих *in vitro*, але реплікація *in vivo* обмежена собачими. Жоден котячий хазяїн ніколи не описувався як сприйнятливий до CPV-2, хоча він реплікується у низьких титрах у норки після експериментальної інокуляції. Після своєї появи CPV поширився на більшість популяцій свійських і диких хижих [119].

Перші відомі CPV-2 позитивні сироватки були відібрані від собак у Греції протягом 1974 року. У 1976 р. були повідомлення з Бельгії і Нідерландів, далі повідомлялося що вірус шириться світом, інфікуючи диких і свійських собачих. Про наявність антитіл до CPV-2 повідомлялося до 1980 року в сірих вовків (*Canis lupus*) на Алясці [119]. У роботі [84] також показано, що захворювання може бути смертельним для вовків, а тому, ймовірно, спричинило скорочення

чи ослаблення популяцій вовків у Вісконсині та на острові Роял, штат Мічиган. На невеликій площі (2%) ареалу вовків штату Міннесота зміни популяції вовків були сильно пов'язані з поширеністю антитіл до CPV з 1984 по 1993 рік. Смертність, пов'язана з CPV у свійських собачих, насамперед, пов'язана з молодшими тваринами (1–12 тижнів), але майже нічого не відомо щодо епідеміології CPV у популяціях диких собачих чи його можливого негативного впливу на популяції, зазначають авори.

Койоти з трьох різних популяцій у Сполучених Штатах Америки до 1979 р. виявились серопозитивними щодо CPV-2. Клінічні ознаки парвовірусної хвороби спостерігалися, як у койотів, що перебувають у неволі, так і вільних. Протягом 1980 та 1984 років цуценя дінго (*Canis dingo*) заразилися в зоопарку міста Стендаль, Німеччина. Було виявлено серологічну поширеність, інфекцію або клінічні ознаки захворювання через віруси, пов'язані з FPV або CPV у шакалів (*Canis aureus*, *Canis adustus*, *Canis mesomelas*), сірих лисиць (*Urocyon littoralis*), лисиць San Joaquin (*Vulpes macrotis mutica*), азійських єнотовидних собак (*Nyctereutes procyonoides*), чагарникових собак (*Speothos venaticus*), лисиці крабоїда (*Cerdocyon thous*) та диких африканських мисливських собак (*Lycaon pictus*) у Масаї Мара (Кенія) [119]. У 1960-х роках повідомлялося про гостру інфекцію, спричинену парвовірусом у гривастого вовка (*Chrysocyon brachyurus*), проте виділений вірус показав особливості (рН залежну гемаглютинацію), характерні для FPV. Також було повідомлення про парвовірусну інфекцію собачих у фермерських єнотовидних собак. Аналіз послідовності ДНК гену VP2 показав, що вірус є CPV-2. Натомість, єноти виявились стійкими до інфекції CPV-2 [119].

Перший штам CPV-2, який є загальним родоначальником усіх CPVs, що нині циркулюють у собак в світі був глобально замінений протягом 1979 та 1980 років генетичним та антигенним варіантом під назвою CPV типу 2a (CPV-2a) [18, 104]. Антигенний варіант CPV 2a продемонстрував ряд важливих генетичних змін, включаючи заміну чотирьох залишків VP2: Met87Leu, Ile101Thr, Ala300Gly та Asp305Tyr [81], які змінюють зв'язування капсидів з



TfR котячих та антитілами, що, ймовірно, підвищує пристосованість вірусу до собак і надає йому можливість інфікувати котів [18]. Цікаво, що варіант CPV-2a та віруси, що походять від нього, є більш небезпечними для котів, ніж оригінальні штами CPV-2, що вперше виникли у 1970-х [104]. Штам CPV-2a зазнав додаткової еволюції у собак з 1979 року, генеруючи генетичні та антигенні варіанти, відомі як CPV-2b та CPV-2c [18, 45, 104]. Крім того, було підтверджено, що CPV 2b містить додаткову заміну, Asn426Asp. Ці два варіанти в подальшому перетворилися на нові типи 2a та 2b із заміною Ser297Ala протягом 1990-х років. Антигенний варіант CPV 2c був ідентифікований із заміною Asp426Glu. У різних країнах переважають різні антигенні варіанти CPV 2 [81].

Ретроспективний аналіз показав, що найдавніший штам CPV 2c був виявлений ще у 1996 році в Німеччині, а результати європейських епідеміологічних досліджень показують, що CPV 2c наразі переважає в Італії, Німеччині та Іспанії, а також широко розповсюджується з CPV 2a або CPV 2b в Португалії, Франції та Бельгії [45, 81].

**Парвовірус собачих в котів.** Роль CPV у спричиненні інфекцій або захворювань котів систематично не аналізується. CPV було виділено від різних свійських котів, а також інших більш-менш споріднених м'ясоїдних тварин, включаючи єнотів, азіатських єнотовидних собак, гепардів, гірських левів, леопардових котів і червону панду. Захворювання, спричинене CPV в котів, як правило, набагато легше, ніж захворювання, яке спостерігається в собак, інфікованих цим вірусом, або захворювання у котів спричинене FPV. CPV також був виділений із фекалій клінічно здорових свійських і диких котячих, що дозволяє припустити, що вірус був виявлений через багато років після зараження, або що він викликає дуже легке або субклінічне захворювання. Експериментальні інфекції котів, вільних від специфічних збудників (SPF) з CPV, призводять до легкого або субклінічного захворювання. Однак зараження CPV SPF-собак також має тенденцію викликати легке або субклінічне

захворювання. Більше того, експериментальні зараження CPV у звичайних котів в деяких випадках призводили до клінічних FPV-подібних симптомів, що вказує на роль вторинних інфекцій або інших основних стресорів у підвищенні ступеня тяжкості захворювань на CPV або FPV [67].

Деякі CPV-2a похідні ізоляти від котів та єнотів мали унікальні заміни залишку 300 VP2, зокрема зміни Gly на Asp, які могли б змінити їх антигенні властивості, а також, ймовірно, вплинути на їх властивості щодо зв'язування рецепторів. Подібні CPV мутанти надали вірусам нездатність ефективно зв'язуватися з собачою TfR або інфікувати клітини собаки, хоча приклад одного вірусу з 300Asp був отриманий від собаки в Кореї. Тому ці мутації є ймовірними адаптаціями до котячого господаря, що вказує на те, що в іншому випадку еволюція CPV підтримується шляхом адаптації до собак. Дійсно, в недавньому дослідженні, де наївних кошенят було заражено штамом CPV-2b (2007), не вдалося виявити вірусної реплікації, тоді як вірусна реплікація була легко виявлена після зараження старішим ізолятом CPV-2a [66]. В одному з досліджень зразків з США, Європи та Японії, повідомлялося про виявлення CPV в приблизно 10–20% природно заражених котів, що вказує на те, що коти були природними господарями CPV на той час, але кількість випробуваних зразків була малою і недостатньо було надано інформації щодо вибірки та включених критеріїв. З огляду на еволюцію, яка триває та розподіл популяцій в популяції CPV, штами CPV в різних куточках світу можуть відрізнятися за своєю інфекційністю щодо котів, але не існує систематичного аналізу для вирішення цього питання. Більшість діагностичних тестів не розрізняють CPV й FPV інфекції, у більшості випадків тестуються лише клінічно хворі тварини, а масштабні епідеміологічні дослідження CPV в котів не проводились, тому справжня поширеність і значення CPV в котів залишаються невідомими [67].

Оригінальний CPV-2 не реплікується у котів, з іншого боку, він реплікується у клітинах котячих *in vitro*. Натомість, нові варіанти CPV-2 також проникли в діапазон котячих господарів, і вони здатні інфікувати та розмножуватися в котів, спричиняючи захворювання, які не відрізняються від

FPV. У В'єтнамі та на Тайвані Ikeda та ін. (2000) показали, що понад 80% ізолятів від котів були типу CPV, а не FPV. Віруси CPV -2a та -2b були виділені також у котячих клітинах *in vitro* та у домашніх котів *in vivo* в Японії, США, Тайвані та В'єтнамі. Також виявлені хворі коти з CPV -2c або ко-інфекціями з декількох варіантів CPV або змішаними інфекціями FPV з CVP-2-подібними. У деяких дослідженнях також повідомлялося про наявність варіантів CPV-2 у зразках фекалій і кісткового мозку здорових котів. Ретроспективна типізація ізолятів парвовірусу домашніх котів з клінічною картиною виявила невеликий відсоток (близько 5%) CPV інфекцій, спричинених CPV -2a або -2b [88].

**Парвовірус собачих в диких хижих тварин.** Діапазон господарів варіантів CPV складний і різноманітний. Хоча ізоляти CPV були вилучені в свійських котів і собак, вони, природно, були виявлені у різних споріднених хижих тварин. Зараження CPV, яке вже було продемонстровано у *Canidae*, *Felidae*, *Procyonidae* та *Mustelidae* [119] і родин диких хижих тварин, в яких виявлено наявність CPV, згідно з проаналізованими посиланнями, представлено в таблиці 2 [88]. Однак в кількох дослідженнях повідомлялося щодо серологічного виявлення CPV й в інших диких хижих [132], а отже, в базі даних GenBank послідовності відсутні.

Залишок 300 є важливим у визначенні антигенності та діапазону господарів серед парвовірусу, але може змінюватись серед ізолятів CPV. Аланін займає позицію Gly в CPV-2, CPV-2a та -2b, а Asp у CPV-2c в'єтнамської леопардової кішки. Протягом 1995–1997 рр. варіанти CPV-2a або -2b були виділені від трьох леопардових котів (*Felis bengalensis*) у В'єтнамі та на Тайвані. У інших трьох леопардових котів показано заміну (Gly на Asp) на збережений залишок 300, позначений як парвовірус леопардової кішки (LCPV), але в даний час позначений як CPV-2c. У 2004 році в Китаї за результатом нуклеотидного та філогенетичного аналізів гена капсидного білка VP2 класифіковано парвовірус Червоної панди (RPPV) як CPV-2a від червоної панди (*Ailurus fulgens*). Заміна Val на Gly в збереженому залишку 300 у RPPV

являє собою незвичну зміну послідовності амінокислот CPV-2a і є додатковим свідченням тривалої еволюції вірусу [88].

Таблиця 2

Види і таксономія родин хижих тварин, заражених варіантами CPV

Родина	Види	Звичайна назва	CPV варіанти
<i>Canidae</i>	<i>Canis lupus</i>	вовк сірий	2a, 2b, 2c
	<i>Otocyon megalotis</i>	лисиця вухата	2b
	<i>Vulpes vulpes</i>	лисиця червона	2a
	<i>Canis latrans</i>	койот	2b, 2c
	<i>Nyctereutes procyonoides</i>	собака енотоподібний	2a
<i>Felidae</i>	<i>Acinonyx jubatus</i>	гепард	2b
	<i>Panthera tigris altaica</i>	тигр сибірський	2c
	<i>Felis bengalensis</i>	кіт леопардовий	2a, 2b, 2c
	<i>Puma concolor</i>	пума	2b, 2c
	<i>Lynx rufus</i>	рись	2a, 2c
<i>Viverridae</i>	<i>Paguma larvata</i>	цівета гімалайська	2a
<i>Mustelidae</i>	<i>Martes foina</i>	куниця кам'яна	2a, 2b
	<i>Aonyx cinerea</i>	видра дрібнокігчаста азійська	2c
<i>Ailuridae</i>	<i>Ailurus fulgens</i>	панда червона	2a
<i>Ursidae</i>	<i>Ailuropoda melanoleuca</i>	панда велика	2a
<i>Procyonidae</i>	<i>Procyon lotor</i>	енот	2a, 2b

Було показано, що ізоляти від RPPV і парвовірусу цівети гімалайської (MCPV) були антигенно схожими з CPV-2a, але мали зміни у G300S та були класифіковані як CPV-2a-подібні. Мутація G300S сприяла б адаптації CPV-2a до енотоподібних собак (*Nyctereutes procyonoides*) і цівети гімалайської (*Paguma larvata*) [88].

Крім того, MCPV мав зміну T301A у білку VP2. Залишок 301, що знаходиться за залишком 300, розташований у петлі 3 на кінцях потрійного шипу вірусної поверхні. Тому його зміни можуть також впливати на

антигенність і діапазон господарів CPV. Іншим свідченням тривалої еволюції CPV була ідентифікація точкової мутації Q370R в гені VP2 гігантської панди (*Ailuropoda melanoleuca*), класифікованої як CPV-2a. Отже, всім варіантам вдалося відновити господарем котячих/хижих тварин, і в майбутньому можна очікувати нових геномних мутацій [88].

Steinel та ін. (2001) повідомили про виявлення вірусної ДНК CPV-2b у шести гепардів (*Acinonyx jubatus*) з Намібії та США, а також у вухатої лисиці (*Otocyon megalotis*) з Намібії. Послідовність CPV-2a також була виявлена у зразку фекалій сибірського тигра (*Panthera tigris altaica*) з німецького зоопарку. Дуже висока поширеність CPV-2a / 2b інфекцій серед великих котів порівняно з домашніми кішками може свідчити про більшу чутливість цих видів до цих типів вірусів [119].

В ізоляті від кам'яної куниці (*Martes foina*), відібраного в Португалії, виявлено наявність CPV-2b, така кам'яна куниця з штамом CPV-2a згадувалася Steinel et al. (2001). В Італії чотири ізоляти від вовків були антигенно і генетично ідентифіковані як CPV-2b. Філогенетичний аналіз в деяких диких тварин, таких як єнот (*Procyon lotor*), койот (*Canis latrans*), сірий вовк (*Canis lupus baileyi / nubilus / occidentalis*), пума (*Puma concolor*), смугастий скунс (*Mephitis mephitis*) та рись (*Lynx rufus*) [18 ] виявив наявність трьох варіантів CPV. У недавньому дослідженні Filipov et al. (2014 р.) виявлено двох диких хижих парвовірус- позитивних вовків (*Canis lupus*) та червону лисицю (*Vulpes vulpes*), обидва заражені штамми CPV-2a [52]. Діагноз CPV-2с також був поставлений в групі азійських дрібнокігчастих видр (*Aonyx cinerea*) [88].

**Вірус панлейкопенії котячих.** Давно відомо, що вірус панлейкопенії котячих (FPV) заражає багато видів у порядку *Carnivora*, включаючи великих і дрібних котів, норок, єнотів і лисиць [18].

Синдроми, описані як інфекційний ентерит котячих, злаякісна панлейкопенія, чума котячих або спонтанний агранулоцитоз, давно визнані у свійських котів. Verge та ін. (1928) показав, що причиною був вірус, який

фільтрується, і який зараз відомий як вірус панлейкопенії котячих (FPV). Перші спалахи хвороби у неволі виявилися у 1930-х і 40-х роках. У 1947 році в парку «Лондонського зоологічного товариства» сталася епідемія. Різні котячі види, такі як тигри (*Panthera tigris*), леопарди (*Panthera pardus*), гепарди (*Acinonyx jubatus*), дикі коти (*Felis sylvestris*), рисі (*Lynx lynx*), сервали (*Leptailurus serval*), тигрові коти (*Felis tigrina*; *Felis aurata*) та оцелоти (*Leopardus pardalis*) були заражені. Можливо, випадок зараження стався у кішки-цивети (родини *Viverridae*). Леви (*Panthera leo*) були єдиними котами, які не були заражені під час цього спалаху, і обговорювалася можлива природна стійкість цього виду. Були описані випадки панлейкопенії котячих у неволі в рисі та гепардів [119].

Після експериментального щеплення двох котів сухим матеріалом селезінки цих тварин спостерігали симптоми та патологічні ознаки захворювання FPV. Повідомлялося про клінічні випадки, пов'язані з інфекцією FPV у диких котів. Вірус FPV був виділений із селезінки 9-місячного леопарда (*Panthera pardus*), а пізніше FPV був виділений від лева, спростовуючи раніше запропоновану природну стійкість левів. Johnson et al. (1967), повідомили, що агент, який викликає атаксію котячих, був ідентифікований як FPV [119].

У наступні роки серологічне та електронно-мікроскопічне дослідження виявило, що сніговий леопард (*Panthera unica*), димчастий леопард (*Neofelis nebulosa*), гірський лев (*Felis concolor*) у Флориді та Каліфорнії, гепард і сервал були сприйнятливі до FPV інфекції. FPV було діагностовано в африканської дикої кішки (*Felis lybica*) та у декількох гепардів із клінічними ознаками гострого кишкового захворювання. Зразки тканин аналізували за допомогою ПЛР та секвенування ДНК і отримали класичні послідовності FPV [119].

На підставі описаних випадків, можна вважати, що всі члени родини *Felidae* сприйнятливі до інфекції FPV та захворювання. Єноти (*Procyon lotor*) та арктичні («блакитні») лисиці (*Alopex lagopus*) з клінічними ознаками захворювання FPV були визнані у 40-х роках. Парвовіруси, виділені від цих видів, були описані як віруси, подібні до FPV і названі на честь відповідних господарів RPV і BFPV. Справжній взаємозв'язок не встановлений, але на

основі аналізу послідовності ДНК гена, що кодує структурний білок VP2, RPV виявляється ідентичним FPV, а BFPV може представляти проміжний вірус між FPV і CPV-2, оскільки три нуклеотидні обміни, що не кодують, які є типовими для вірусів CPV, присутні у геномі BFPV [119].

Крім зараження *Canidae*, *Felidae*, *Mustelidae* та *Procyonidae*, мало що відомо щодо ареалу господарів і поширення парвовірусів, пов'язаних з FPV, у диких хижаків. Філогенетичний аналіз на основі нуклеотидних та амінокислотних послідовностей капсидного білку диференціює дві групи парвовірусів котячих: FPV-подібні віруси від котів, енотів, норок і лисиць (BFPV, RPV та MEV) та CPV-подібні віруси від собак, енотовидних собак і котів (CPV-2/2a/2b та RDPV), зазначає автор.

В інших хижих тварин більшість досліджень досі були засновані на виявленні антитіл у відібраних вільних популяціях і на кількох клінічних випадках у тварин в неволі. Аналіз ДНК послідовностей лише від гепардів, сибірського тигра, африканської дикої кішки, медоносного барсука, кам'яної куниці та вухатої лисиці дозволив згрупувати виявлені парвовіруси. Різноманітність видів хижих тварин і труднощі спостереження за дикою природою часто перешкоджають остаточній характеристиці різних підтипів парвовірусу котячих, які інфікують цих тварин [119].

Характерними симптомами гострих інфекцій у тварин старше трьох тижнів є геморагічний гастроентерит, блювота та лімфопенія або лейкопенія. Зараження кошенят FPV може призвести до так званого синдрому атаксії котячих, коли вірус уражає клітини мозочка, викликаючи гіпоплазію останнього. Зараження цуценят того ж віку CPV-2 призвело до міокардиту, але не до ураження мозочка. Невідомо, чи обумовлені ці різні прояви (мозочок проти міокарда) властивостями вірусів або зумовлені специфічними факторами їх м'ясоїдних господарів, кішки та собаки. Внутрішньоутробне зараження лисиць парвовірусами котячих може спричинити загибель плода, резорбцію або аборт [119].

**Вірус ентериту норок.** У 1947 р. у фермерських норок (*Mustela vison*) у Форт-Вільямс, штату Онтаріо (Канада), виникла вірусна хвороба, що викликала важкий геморагічний ентерит [67, 119]. Хворобу назвали вірусним ентеритом норок, а вірус - вірусом ентериту норки (MEV). Протягом декількох років ця смертельна хвороба поширилася світом, і в даний час трапляється скрізь, де вирощуються норки [119].

Ентерит норок (хвороба форту Вільям, інфекційний ентерит норок, Fort William disease, Mink virus enteritis (англ.); Viruserteritis des Nerzes (нім.) – гостра контагіозна хвороба, що характеризується пригніченням тварин і фібринозно-геморагічним ентеритом. Хвороба поширена в Канаді, США й у Скандинавських країнах. У колишньому СРСР уперше зареєстрована в 1965 р. на Сахаліні [11].

Уперше вірус виділив і описав Шефілд у форті Вільям у 1949 р. (Канада). Віріони становлять собою безоболонкові ікосаедричні частки діаметром 22–24 нм, містять одониткову ДНК підгрупи В, *in vitro* вона стає двонитковою.

Різні штами вірусу ентериту норок подібні за антигенною будовою і мають близьку антигенну родинність з парвовірусом собак і вірусом панлейкопенії котів. Картування геномів вірусів ентериту норок і панлейкопенії кішок із застосуванням набору із семи ендонуклеаз рестрикції довело майже повну їх ідентичність (відмінності за одним сайтом рестрикції) [11].

Коли MEV з'явився у норок, незабаром визнали клінічну та патологічну схожість з FPV-інфекціями, а антигенні подібності між цими двома вірусами вперше показав Wills у 1952 році. Він задокументував, що FPV надає перехресний захист від MEV-інфекції норки і, навпаки, зворотна відповідь стосується MEV, який захищає від FPV-інфекції котів. Інактивовані, отримані з тканини FPV вакцини успішно використовуються в польових умовах для захисту норки від MEV [67].

FPV та MEV не мають значних відмінностей в діапазоні господарів, і обидва віруси можуть ефективно реплікуватися, як в котів, так і в норок, однак віруси можуть відрізнятися вірулентністю та тканинним тропізмом. Крім того,



експериментальна інокуляція гетерологічного господаря, вірогідно, викликає менш важке захворювання, ніж зараження гомологічного господаря [67, 119]. Філогенетичний аналіз, заснований на нуклеотидних послідовностях гену капсидного білка, не зміг диференціювати ізоляти FPV та MEV, тобто гени FPV та MEV капсидного білка філогенетично не відрізняються і утворюють єдиний клад у межах парвовірусних філогеній, таким чином, на підставі цих аналізів MEV, FPV, BFPV та RPV виявилися варіантами того ж вірусу, що дозволяє припустити, що ці віруси можуть інфікувати як норки, так і котів [67, 119]. Доречі, щодо гістологічних відмінностей між ураженнями, викликаними MEV та FPV у норки повідомлялося ще в 1959 р. [67].

Причини раптового виникнення MEV в 1947 році залишаються незрозумілими, а даній темі приділяється лише обмежена увага, головним чином з моменту появи CPV у 1970-х. Зміни вірусної вірулентності, що призводять до посилення розпізнавання хвороби, були запропоновані як фактори виникнення або, принаймні, визнання MEV, а той факт, що FPV легко інфікує, але не викликає значних захворювань у споріднених *Mustelidae*, таких як видри, скунси і тхори, підтверджує це поняття, але для перевірки цієї гіпотези потрібні подальші дослідження, зазначали [119].

Отже, крім норки, інші *Mustelidae* були чутливі до парвовірусів котячих, наприклад, американські річкові видри (*Lutra canadensis*) і скунс (*Mephitis mephitis*). Експериментальна інокуляція скунсів FPV, MEV або CPV-2 не викликала захворювання, але серологічні докази інфікування можна було продемонструвати. У тхорів (*Mustela putorius furo furo*) захворювання було описано лише після внутрішньоутробної інфекції, з відміченою вираженою віковою стійкістю до інфекції. Також спостерігався медоносний барсук (*Mellivora capensis*) з парку Калахарі Гемсбок (Південно-Африканська Республіка) з клінічними ознаками діареї. Аналіз фекального зразка борсука за допомогою ПЛР і секвенування ДНК виявив характеристики вірусу FPV [119].

Можливо, що MEV адаптувався до норки в початковий період швидкого поширення вірусу. Висока щільність популяції, особливо підвищена щільність

сприйнятливих молодих тварин внаслідок одного короткого сезону розмноження, а також, можливо, зміни в галузі господарства на комерційних норкових фермах, можуть сприяти появі або визнанню MEV. Таким чином, MEV може представляти варіант адаптації FPV до норки, але чітких генетичних ознак цієї адаптації не було виявлено [119]. MEV, ймовірно, також здатен інфікувати диких норок, хоча вплив на їх здоров'я не відомий. MEV може викликати гострий геморагічний ентерит у норок, зокрема у молодих тварин, і часто асоціюється з лейкопенією. Вірус є високо контагіозним на норкових фермах і між ними і може спричинити смертність від 20 до 80% [67, 119].

Аналогічно мізерними є дані щодо більше 60 років еволюції MEV у норки та, можливо, в інших м'ясоїдних тварин. Віруси, подібні до MEV, є ендемічними там, де б не вирощували норку, а також повідомлялося щодо спалахів у Канаді, США, Данії, Швеції, Фінляндії, Франції, Нідерландах, Польщі та Великобританії. Безсимптомні носії були причетні до розповсюдження MEV по всьому світу, але чітких епідеміологічних доказів цього способу поширення недостатньо [67].

Під час ранніх спалахів у 1950-х роках часто спостерігали, що MEV неодноразово впливав на одні і ті ж ферми, що свідчить про ймовірність збереження з року в рік у навколишньому середовищі або методи управління, що сприяли повторній появі вірусу. MEV може досягати високих показників поширеності на інфікованих фермах, а захворюванність, як правило, є особливо високою в кінці літа, оскільки сезонне поповнення наївних господарів може сприяти цьому явищу. Описані три різні антигенні варіанти MEV, які викликають *in vivo* повний перехресний захист. Відносна чисельність, географічне поширення та клінічне значення цих антигенних типів, однак, незрозумілі, і ці та багато інших питань, що стосуються виникнення, епідеміології та еволюції MEV, поки що залишаються без відповіді, констатує автор.

## **Епізоотологічні особливості парвовірозів свійських і диких хижих тварин**

Парвовіруси надзвичайно стійкі в навколишньому середовищі, тому непряма передача, ймовірно, відіграє важливу роль у поширенні та підтримці вірусів у популяції, особливо диких хижих, які характеризуються низькими контактами між тваринами. Передача між свійськими та дикими хижими тваринами також, ймовірно, відбувається легко і, хоча запропонована пряма передача через тісний контакт або хижацтво на більш дрібних хижаків, віруси, ймовірно, легко передаються через далекі відстані фомітами [67].

Парвовіруси м'ясоїдних тварин можуть швидко поширюватися, у зв'язку з чим в невеликих популяціях може спостерігатися висока смертність, що може призвести до значного зменшення її чисельності. У популяціях, де віруси є ендемічними, нові випадки трапляються в основному в молодих тварин, які заражаються після зниження рівня материнських антитіл, а для заводчиків сезонна динаміка зараження може сильно залежати від поповнення молодими сприйнятливими тваринами, що часто призводить до циклічної динаміки інфекції, зазначає автор.

Існує концепція, згідно з якою парвовірусний ентерит набуває масового розповсюдження при щільності популяції собак 12 і більше на 1 км<sup>2</sup>. При зниженні популяції до 6 і менше особин інфекція практично припиняється [11].

Епідеміологічні особливості інфікування собачим парвовірусом 2 схожі з ознаками панлейкопенії котятих. Оскільки вірус дуже заразний і дуже стійкий у навколишньому середовищі, тому більшість інфекцій є наслідком впливу на сприйнятливих собак інфікованих вірусом фекалій [104], а сухі фекалії можуть лишатися позитивним щодо CPV більше 5 років [84].

Отже, передача CPV-2 відбувається фекально-оральним шляхом, після контакту з CPV-2 в калі та/або блювотними масами або через контаміновані вірусом предмети (рис. 10) [80].

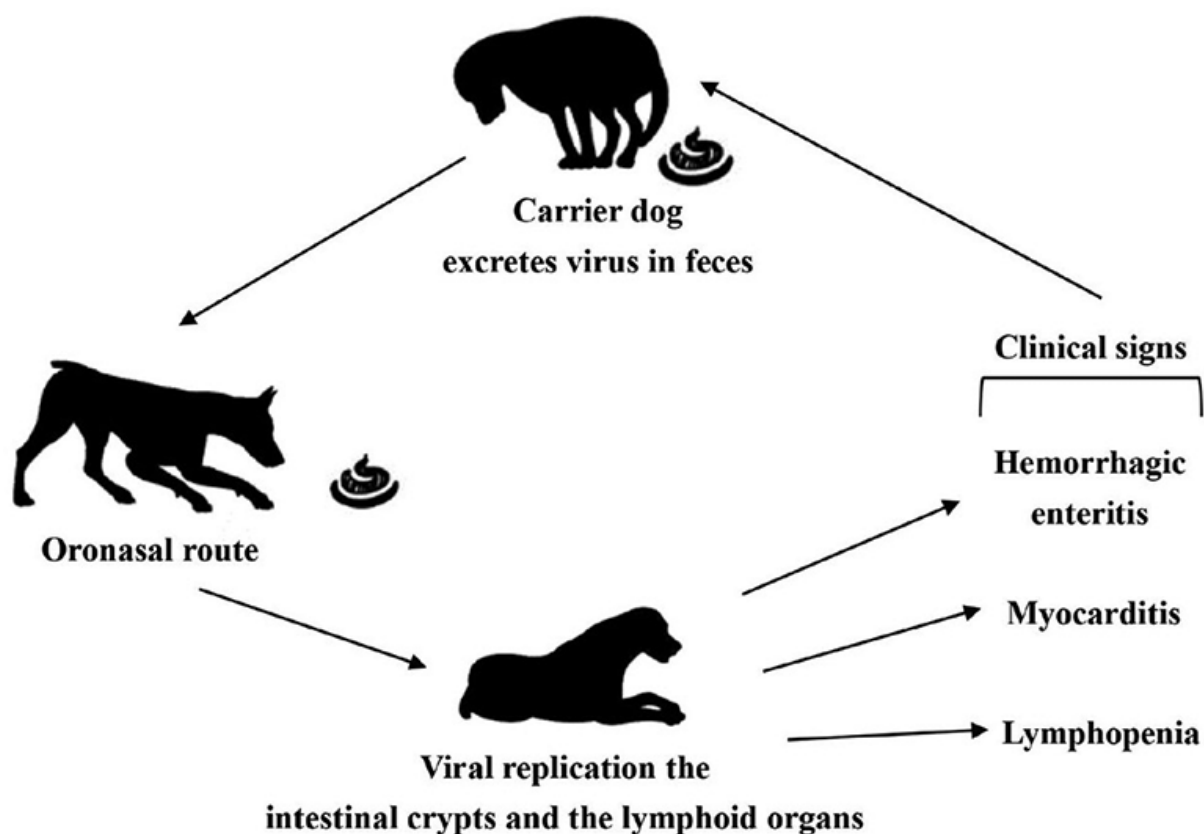


Рис. 10. Передача та клінічні симптоми парвовірусу собак типу 2 (CPV-2). Передача CPV-2 відбувається фекально-оральним шляхом, після контакту з CPV-2 в калі та/або блювоті, або через контаміновані вірусом предмети [80].

Хоча парвовіруси в основному передаються фекально-перорально, вони також можуть передаватися через хижачтво, поїдання трупів, або ороназально [86]. Molnar В. та співав. (2014), також зазначали, що тісний фізичний контакт між членами групи, який є характерним для соціальних собачих, таких як вовки, значно підсилює передачу збудників у межах зграї. Члени зграї регулярно використовують сечу та фекалії для позначення своєї території, а огляд фекальних відміток часто спостерігається вздовж границь території. Дослідження анально-генітальної області є частиною специфічних особливостей загальних соціальних взаємовідносин. Ці поведінкові характеристики вовків підсилюють орально-фекальну передачу збудників хвороб між особинами [92].

Вірус вивільнюється у високих титрах протягом 4–12 днів після зараження, як правило, у молодих тварин, але він є винятково стійким і може зберігатися в навколишньому середовищі в ідеальних умовах тижнями [86].

Крім того, люди, інструменти (обладнання у ветеринарних закладах чи для грумінгу), комахи та гризуни можуть служити носіями. Собаки можуть тривалий час переносити вірус на шерсті [60].

Повідомлялося про природні CPV інфекції в домашніх собак (*Canis familiaris*), кущових собак (*Speothos venaticus*), койотів (*Canis latrans*), вовків (*Canis lupus*), лисиць-крабоїдів (*Cerdocyon thous*) і гривастих вовків (*Chrysocyon brachyurus*); більшість, якщо не всі *Canidae* є сприйнятливими. Експериментальні інфекції можуть бути відтворені в домашніх тхорів, норок і котів; але інфекція, як правило, самообмежена. Споріднений, але генетично відмінний парвовірус був виділений від єнотів. Оригінальні ізоляти CPV-2 спричиняли лише системні та кишкові інфекції в собак, тоді як нові штами типу 2a та 2b можуть інфікувати котячих в експериментальних і природних умовах. У домашніх собак CPV інфекція не обов'язково призводить до явного захворювання; у багатьох собак, які заражаються природним шляхом, ніколи не виникає явних клінічних ознак, особливо за наявності залишків материнських антитіл (MDA) [60, 80].

Molnar B. та співав. (2014) провели одне із рідкісних досліджень вовків у Західній Європі щодо виникнення та просторового розподілу інфекцій CPV-2, CDV та CECoV в Національному парку Lazio e Molise (PNALM), Італія, та в національному парку Меркантур (PNM), Франція, з метою знайти екологічні кореляції інфекції. Авторами було визначено, що просторовий розподіл собак, значно поширений у PNALM і більш локалізований у PNM, що може відігравати специфічну роль у передачі хвороб вовкам. У PNALM невакцинована вільна популяція собак симпатрично проживає з досліджуваними зграями вовків. У районі Меркантура численні сільськогосподарські та мисливські собаки виявляють серопозитивність до CPV-2, що зафіксовано місцевими ветеринарами [92].

Серед чотирьох вивчених французьких зграй територія зграї Haute Tinée є єдиною, яка містить в своєму центрі велике село, яке може підвищити швидкість контакту вовків з контамінованими фекаліями домашніх собак.

Територія цієї зграї також лежить уздовж однієї з головних доріг, що перетинають Альпи, і використовується багатьма мандрівниками та їх домашніми собаками. На думку дослідників, такі важливі антропогенні фактори, що діють у цій конкретній області, можуть сприяти передачі збудників хвороб вовкам через забруднення довкілля домашніми собаками, і можуть пояснити виявлення як CPV-2, так і CECoV у зграї Haute Tinée [92].

За результатами дослідження поширеність CPV-2 у зразках фекалій вовка становила від 12,1% до 15,2% у PNM та PNALM відповідно. Хоча щільність різних видів, сприйнятливих до зараження CPV-2, може бути однаковою для обох досліджуваних районів, популяція вільних собак, які присутні лише в PNALM, може зіграти визначальну роль у поширенні CPV-2 у довкіллі. Бурі ведмеді також відсутні в PNM, тоді як особини, заражені CPV-2, були зареєстровані в PNALM. Таким чином, навіть незважаючи на те, що CPV-2 відрізняється високою стійкістю, забруднення навколишнього середовища вірусом може бути обмеженим в PNM через меншу щільність та/або поширення діапазону інших сприйнятливих господарів порівняно з PNALM [92].

Велика популяція невакцинованих собак вільного виходу, присутніх в Італії, значно збільшує чисельність сприйнятливих господарів, і, таким чином, може важливо впливати на поширення та утримання збудників собачих у довкіллі. Дослідження популяції диких собак в Абрुццо, яке включає PNALM, підтвердило цю гіпотезу. Було повідомлено про дуже низький рівень виживаності цуценят (30% та 7,5% відповідно до 70-денного та 4-місячного віку відповідно), а демографічна чисельність популяції переважно зумовлена випадковими механізмами [92].

Хоча щодо впливу CPV на вовків було достатньо повідомлень в Італії, нещодавно проведене дослідження Alfano F. та співав. (2018) надало молекулярні докази активного обігу цього вірусу. Всі штами CPV виділені від вовків в Італії були ідентифіковані як тип 2b, який одночасно циркулював серед собак і вовків [15].

Як лисиці й собаки, шакали сприйнятливі до зараження збудниками собачих, включаючи СЕСоV, і навіть є повідомлення щодо їх ролі, як резервуару господарів CPV-2 та CVD. Оскільки золотий шакал (*Canis aureus*) розширює свій ареал в Європі і недавно сягнув північної Італії, цей додатковий сприйнятливий господар може зіграти ще більшу роль у поширенні досліджуваних вірусів у Європі, вважають [92].

Як зазначено в роботі [63], практична проблема виявлення резервуарів сказу для людей у Зімбабве є корисною ілюстрацією деяких проблем. Після зростання захворюваності шакалів і собак на сказ у 1990-х роках дискусія точилася з приводу того, чи є шакали (*Canis adustus*) резервуарами цієї хвороби – питання, яке має важливе значення для розробки національних програм боротьби зі сказом. У даному регіоні популяції свійських собак є утримувачем і джерелом сказу для людини. Однак шакали становлять > 25% усіх підтверджених випадків сказу в тварин, а також є важливим джерелом зараження для людей. Але чи може інфекція зберігатися у шакалів без собак? Шакали можуть складати частину спільноти, яка підтримує збудника разом з іншими дикими хижаками, зазначають автори.

Питання важливе, оскільки якщо собаки є єдиною популяцією, що підтримує резервуар, ефективні кампанії вакцинації, спрямовані на собак, повинні успішно ліквідувати сказ людини в Зімбабве. Якщо, однак, шакали складають всю або частину спільноти, яка підтримує резервуар, незалежно від собак, знищення сказу буде успішним лише в тому випадку, якщо сказ в шакалів також контролюватиметься [63].

Неповне розуміння резервуарів заважає контролювати багато захворювань в Африці, таких як зараження вірусом Ебола, виразка Бурулі та сказ [63]. Нові хвороби, зазвичай виникають із резервуарів інфекції інших видів-господарів. Коли такі хвороби з'являються вперше, лише швидка, точна ідентифікація резервуару дозволить оцінити весь спектр варіантів боротьби із захворюваннями, наголошують автори.

За даними, які приводять М. Kelman та співав. (2020), на австралійському континенті CPV хвороба також може бути значно поширеною серед симпатричних популяцій диких і свійських собак. В Австралії термін «дика собака» включає динго, бродячих домашніх собак (*Canis familiaris*) і гібридів. Єдиним іншим диким хижаком з собачих в Австралії є руда лисиця (*Vulpes vulpes*), яка була завезена в результаті європейського поселення. Іншим диким хижаком в Австралії є дикий кіт (*Felis catus*), який є ймовірним резервуаром парвовірусу, враховуючи, що FPV та CPV були виявлені в популяції диких котів Австралії [77].

У серологічних дослідженнях А. van Arkel та співав. (2019) було виявлено інфікування CPV диких собачих, в тому числі динго (*Canis lupus dingo*) (включаючи цуценят) та гібриду динго-собаки, а також рудої лисиці (*Vulpes vulpes*) [124]. Крім того, молекулярні дослідження CPV надали докази двобічної передачі між свійськими собаками та дикими хижими тваринами [77].

Цілком можливо, що дикі собаки можуть бути відповідальними за спалахи хвороб серед популяцій свійських собак, особливо на околицях міста або що інфекція в свійських собак може охоплювати популяції диких собак. Виявлення CPV в популяції диких собак, що живуть на околицях міста, свідчить, що інфекція може бути значно поширеною серед симпатричних популяцій диких і свійських собак в Австралії, зазначають автори.

Встановлено, що австралійські дикі собаки, що живуть на околицях міста, охоплюють територію близько 17 км<sup>2</sup>, в середньому подорожують 7 км/день і часто проводять час у міських умовах, завдяки чому ймовірно відбувається передача CPV між дикими й свійськими собаками в цих районах. Також може відбуватися передача через фоміти внаслідок пересування людей або інших домашніх/диких/бродячих видів, що перетинають ці території. Здатність CPV виживати у навколишньому середовищі протягом довгого періоду часу підвищує вірогідність непрямой передачі [77].

Виявлена авторами поширеність впливу CPV (5,3%) набагато нижча, ніж у серологічних дослідженнях ряду диких собачих в Єллоустонському



національному парку, США (98%); Канадські Скелясті гори (95%); Монтана, США (65%); Чилі (49%); Португалія (38%); та Іспанії (17,2%) [77]. Справжній рівень впливу CPV у популяції диких собак, які були протестовані, ймовірно, буде вищим, зазначають автори, оскільки дослідження було обмеженим, внаслідок доступу лише до тканин трупів диких собак.

### **Розподіл антигенних варіантів у світовій популяції собак.**

Загальновідомо, що лише за кілька років на початку 1980-х рр CPV-2а швидко і повністю замінив оригінальний CPV-2, що є індикатором підвищення пристосованості в собак [66, 137]. На кінець 1983 року, було показано, що CPV інфекція зареєстрована в 50 країнах світу [66]. Після повідомлення про CPV-2b та CPV-2c у 1991 та 2001 роках, було встановлено, що CPV-2a\2b\2c поширюється у всьому світі серед собак [137].

Динаміка поширення та еволюція CPV може змінитися з моменту її появи. На відміну від раннього періоду, остання ендемічна фаза захворювання, схоже, характеризується географічним генетичним різноманіттям [66].

З 1975 по 2005 рік було опубліковано майже 600 статей, численних текстових розділів і монографій на тему CPV-2, з понад 1000, перелічених у PubMed [88]. Повідомлення щодо CPV інфекції були з Африки, Азії, Австралії, Америки та Європи [24, 45, 57, 81, 119], а також є численні публікації, які повідомляють про частоту різних варіантів CPV в різних країнах і регіонах. Більше того, повідомлялося про варіанти CPV-2 у 42 країнах, розподілених між п'ятьма континентами. Також були повідомлення про CPV-2a (VP2 426Asn) у 37 країнах, CPV-2b (VP2 426Asp) у 31 країні та CPV-2c (VP2 426Glu) у 21 країні. Було зазначено, що ці три штами спільно циркулюють у 15 країнах, головним чином у країнах Європи та Південної Америки (рис. 11).

Однак ці цифри можуть змінюватися, оскільки є кілька інших країн, де сучасні дослідження базуються на позитивних серологічних тестах на CPV, а саме Кабо-Верде, Пакистан або Зімбабве [88].

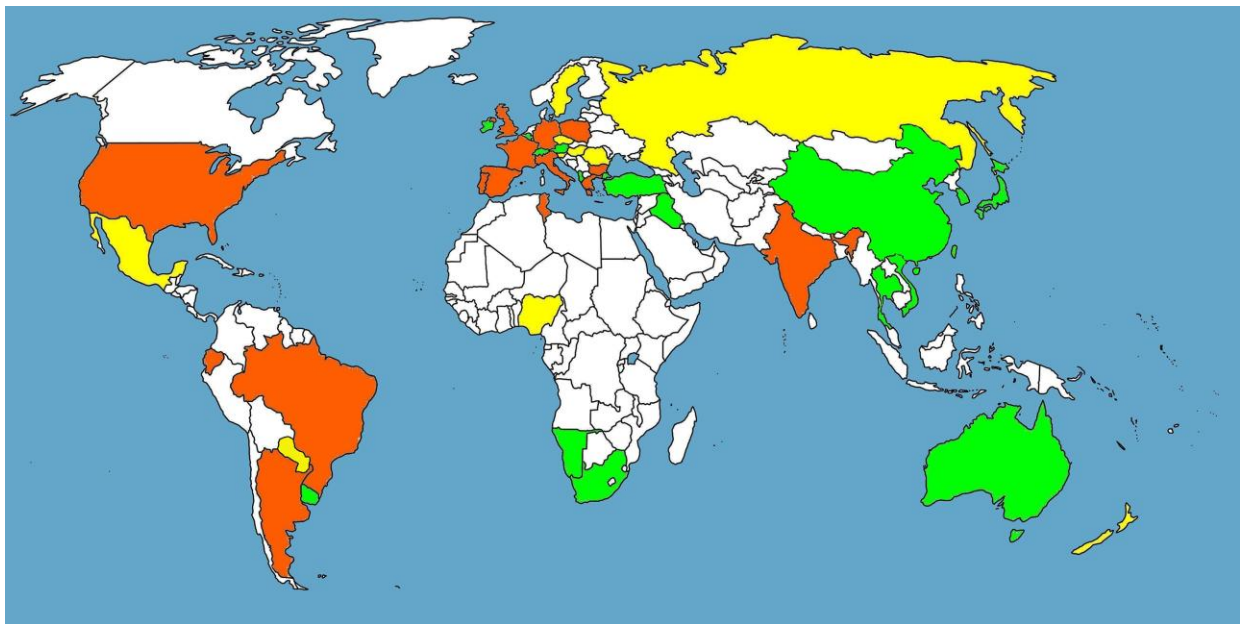


Рис. 11. Географічне поширення трьох варіантів CPV на основі 426 залишків, виявлених у домашніх собак по всьому світу. Помаранчевий, наявність трьох варіантів CPV; зелений, наявність двох з трьох варіантів CPV; жовтий, наявність одного з трьох варіантів CPV. Miranda C. Thompson G. J Gen Virol, 2016. doi: 10.1099/jgv.0.000540.

Останні повідомлення щодо епідеміологічного стану свідчать, що CPV-2a з VP2 426Asn є переважаючим варіантом в Австралії, більшості азійських та європейських країн [29, 38, 52, 99] і це єдиний варіант, про який повідомляють у Новій Зеландії [100], Нігерії [47], Угорщині, Чехії, Словенії та Румунії [45], хоча його не було виявлено у В'єтнамі та Мексиці, а також за спалаху в Швеції (рис. 12) [88].

Повідомлялося про поширеність CPV-2b (VP2 426Asp) у кількох країнах у межах п'яти континентів і його було визнано домінантним антигенним варіантом в Ірландії, Великобританії [45], США [69], африканських країнах [47] та чотирьох з дев'яти країн Азії. Зокрема, за даними [93], в екосистемі Ірану з 2005 по 2007 роки в 16.7% собак було виявлено наявність 2a і 2b антигенів. Обидва CPV-2a і -2b були розподілені в рівній пропорції в Бельгії, Швейцарії та Австрії, де ізольованими були виключно ці антигенні типи. Крім того, послідовність із VP2 426Asp була виділена у собаки в Росії (GenBank) [88].

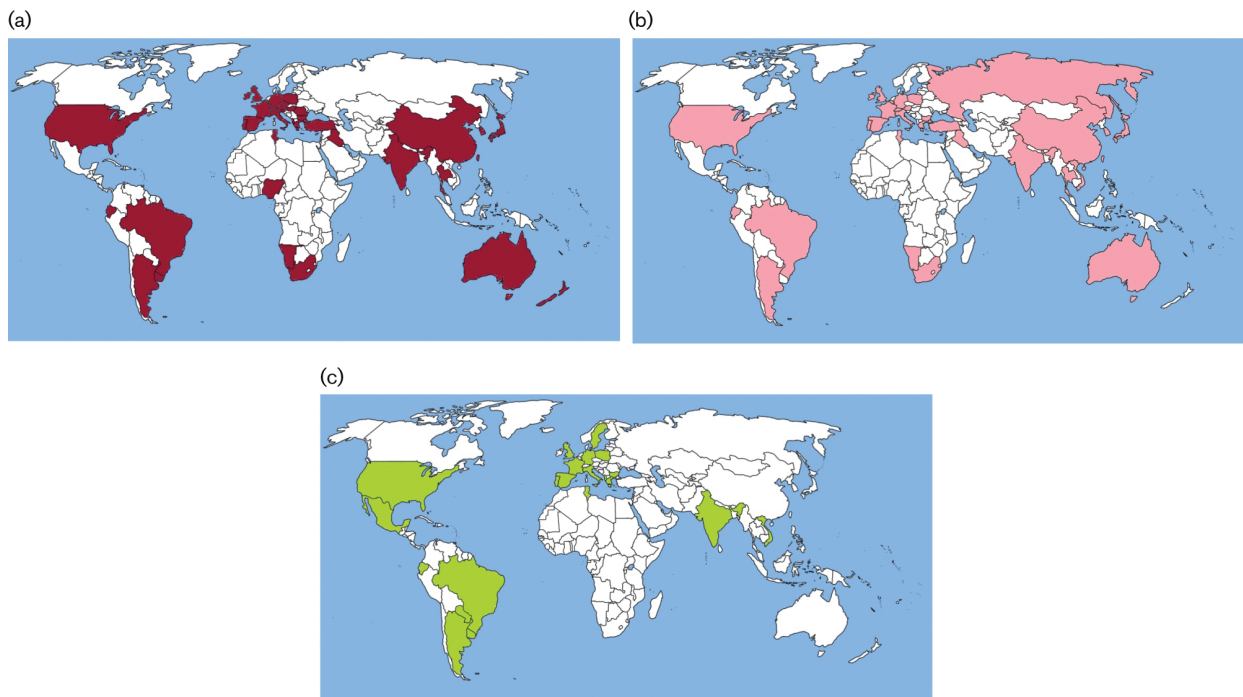
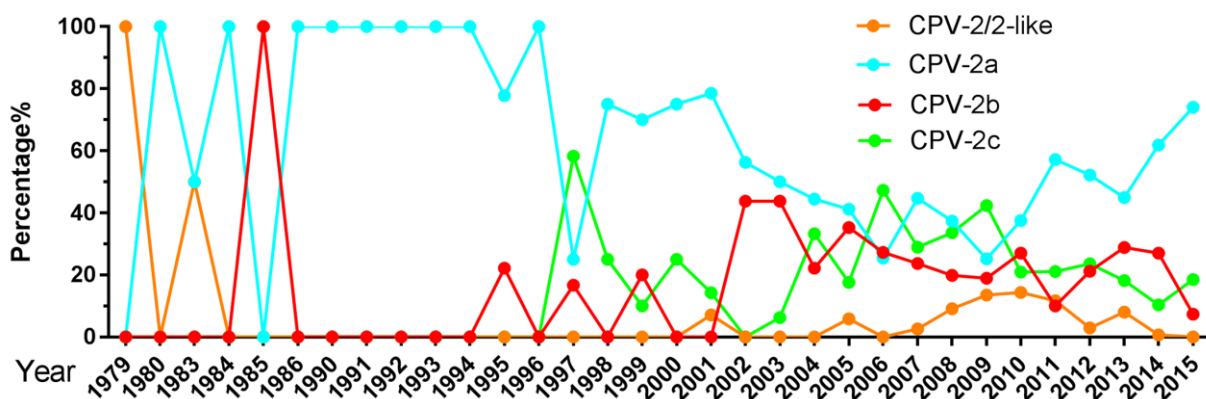


Рис. 12. Світове поширення варіантів CPV-2 у домашніх собак. Червоний, наявність варіанту CPV-2a (a); рожевий, наявність варіанту CPV-2b (b); зелений, наявність варіанту CPV-2c (c). Miranda C. Thompson G. J Gen Virol, 2016. doi: 10.1099/jgv.0.000540.

За даними [127], встановлені типи CPV, які циркулюють в собак у центральній Португалії були ідентифіковані, як CPV-2b і CPV-2c. У двох португальських собак спостерігали послідовності парвовірусу типу 2c, які були ідентичні штамам AY380577 з Італії. Приблизно через 20 років після появи, CPV-2c було виявлено переважно у південноамериканських країнах та європейських країнах. Однак цей варіант не був виявлений в Океанії. У Польщі всі ізоляти були класифіковані як CPV-2c протягом 1995–2009 років, тоді як між 1982 і 1985 рр. ізоляти були CPV-2a та -2b [88]. Однак з 2009 по 2015 рр. CPV-2a, здавалося, став найбільш переважаючим штамом порівняно з CPV-2b\2c (рис. 13) [137].

У роботі D. Zienius та співав. (2016), також наголошується, що незважаючи на сильну філогенетичну асоціацію з предком CPV-2a, литовські послідовності CPV VP2 демонструють більш-менш географічно визначену схему еволюції, як це було визначено в інших регіонах і дослідженнях [135].



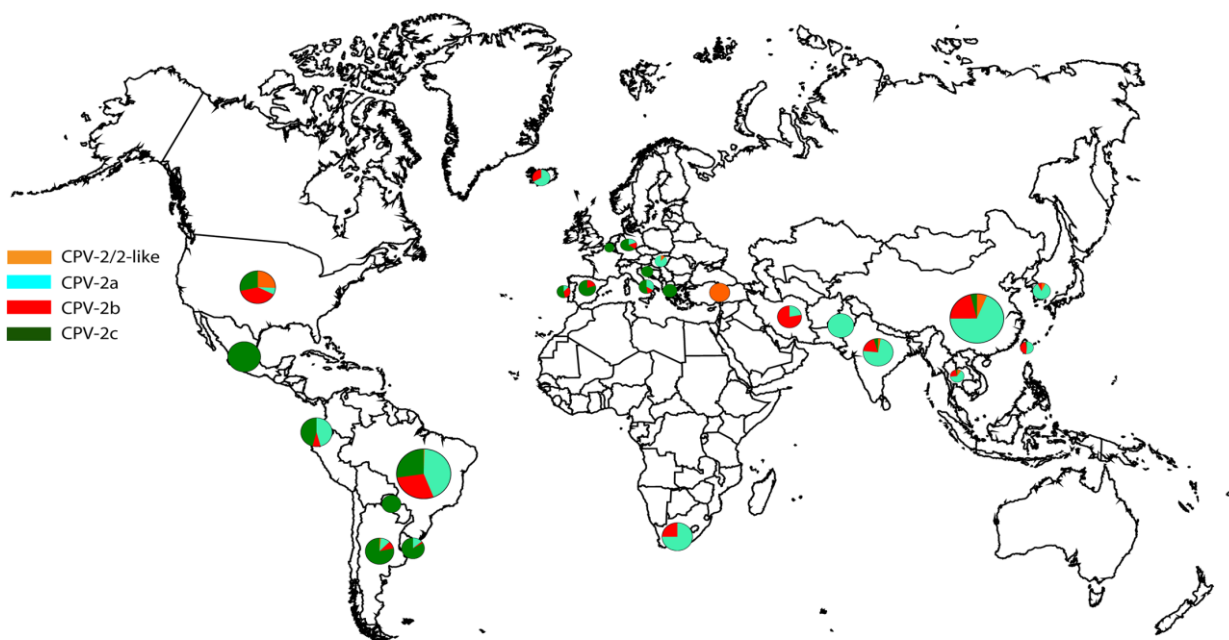
amino acid	Number																															
CPV-2/2-like	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	2	12	15	26	21	6	15	2	0
CPV-2a	0	5	1	1	0	2	4	3	4	4	4	7	2	3	3	7	6	11	9	8	12	7	14	34	49	28	68	103	106	84	167	20
CPV-2b	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	2	0	2	0	0	7	7	6	6	15	18	26	21	49	18	43	54	73	2	
CPV-2c	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	1	1	2	2	0	1	9	3	26	22	44	47	38	38	48	34	28	5		
Year	1979	1980	1983	1984	1985	1986	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015

Рис 13. Відсотки та кількість оригінальних CPV-2/CPV-2-подібних, CPV-2a, CPV-2b та CPV-2c. Zhou P., Zeng W., Zhang X., Li S. PLoS ONE, 2017. doi.org/10.1371/journal.pone.0175035.g002

Крім того, є 25 країн, які подали послідовності CPV-2 до Genbank (рис. 14), що означає CPV-2 розповсюджується у всьому світі. Однак, проаналізувавши поширення варіантів вірусу по країнах, у різних регіонах спостерігається різний статус поширення. В Азії CPV-2a є переважним варіантом. CPV-2c, про який вперше повідомили в Італії, є переважним варіантом в Європі та Латинській Америці (рис. 14) [137].

За даними [45], в Західній Європі за результатами епідеміологічного дослідження парвовірусної (CPV) і коронавірусної інфекцій собак (CCoV), було встановлено, що CPV і CCoV значно поширені в європейських популяціях собак, як поодинці, так і при змішаних інфекціях. Згідно з попередніми даними, було показано, що оригінальний тип CPV-2 не поширений в європейських собак [45].

За результатами проведеного у 2011–2013 роках дослідження епідеміології CPV-CCoV у Східній Європі, зокрема в Албанії, найбільш часто виявлявся CPV-2a і переважав CCoV-IIa [29].



variants	Number																								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
	latin America							Europe							Asian										South Africa
	Argentina	Ecuador	Brazil	Mexico	Paraguay	Uruguay	USA	Germany	Greece	Belgium	Spain	Portugal	Italy	Croatia	Ireland	Hungary	Turkey	South Korea	Pakistan	China	India	Iran	Taiwan	Thailand	South Africa
CPV-2/2-like	1	0	1	0	0	0	35	0	0	0	0	0	1	0	0	2	1	2	0	34	7	0	0	3	0
CPV-2a	7	11	81	0	0	5	9	2	0	0	0	4	54	0	2	15	0	23	11	373	172	2	17	19	3
CPV-2b	6	2	53	0	0	1	53	2	0	0	4	11	23	0	1	0	0	2	0	115	44	7	15	7	1
CPV-2c	51	11	51	5	1	30	39	7	2	1	16	17	86	5	0	0	0	0	0	21	11	0	1	1	0

Рис 14. Глобальний розподіл CPV-2a\2b\2c. Zhou P., Zeng W., Zhang X., Li S. PLoS ONE, 2017. doi.org/10.1371/journal.pone.0175035.g002

За даними досліджень D. Novosel та співав. (2019), в Хорватії циркулюють ізоляти CPV2c [98]. Проведений аналіз показав, що виявлена послідовність TMCRA, яка є 57-річної давнини і збігається з першим спалахом MEV в Канаді. CPV2a-с почав відгалужуватися від FPV якраз під час першого спалаху CPV2, який, схоже, має еволюційну історію, пов'язану з MEV, зазначають автори.

У Литві про геморагічний ентерит у собак, спричинений CPV-2, вперше було повідомлено в 1995-1996 роках [135]. Як і в інших країнах [52], у Литві діагностика парвовірозу у собак ґрунтувалася лише на клінічних ознаках і швидких тестах, які часто використовуються в практиці дрібних тварин без інтерпретації можливих хибнонегативних результатів і без порівняння з іншими методами [135].

Проведений авторами філогенетичний аналіз варіантів CPV2, що циркулюють у собачій популяції центральної Литви, показав, що вони схожі, але не ідентичні тим, які зустрічаються в інших країнах (включаючи Європу). Філогенетичні дослідження часткових послідовностей CPV VP2 у Литві визначили монофілетичні відносини серед близьких географічно пов'язаних зразків CPV. Десять з одинадцяти послідовностей VP2 з Литви були пов'язані з антигенним варіантом CPV-2a, але 5 з них були досить розбіжними і демонстрували на 1,0% меншу схожість послідовностей із ізолятами CPV-2a з Франції, Німеччини чи Туреччини. Одна литовська послідовність CPV VP2 була тісно пов'язана з антигенними варіантами CPV-2b з Франції, Італії, США та Кореї [135].

Поза межами Європи ізоляти CPV 2a та 2b є поширеними у Сполучених Штатах, тоді як CPV 2c є більш поширеним в Уругваї, Бразилії та Аргентині [45]. Незважаючи на те, що CPV-2c був вперше описаний у Південній Америці у 2007 році, висока поширеність штамів CPV-2c у Бразилії продовжується і сьогодні, зазначають FV. Vieira та співав. (2017) [126]. За результатами досліджень авторів, з 67 позитивних зразків лише 10% були ідентифіковані як CPV-2a (KP694304) та 7% як CPV-2b (KP694306). Додаткові 50 зразків були пов'язані з послідовностями CPV-2c (KP694303 та KP694302) [126].

З іншого боку, CPV2a все ще циркулює серед свійських собак у Південній Америці і переважно в Перу [106], Колумбії [50], і останнім часом про збільшення кількості випадків цього штаму повідомляється в Уругваї [107]. Останні повідомлення з Латинської Америки демонструють присутність нового CPV2a в Еквадорі [46], Колумбії [50], Бразилії та Карибському басейні [97].

За даними досліджень С. Castillo та співав. (2020), які проводились в Чилі щодо серологічної ідентифікації CPV2 як в свійських, так і в диких собачих, підтверджено наявність двох варіантів - CPV2a та CPV2c [27]. Виникнення варіанту CPV2c було описано в інших країнах Південної Америки, включаючи Уругвай, Аргентину [88, 107] і Бразилію [105]. Нещодавно повідомлялося, що

варіанти CPV2с з Аргентини походять з Європи, а пізніше поширилися в Бразилії та Уругваї, а також, ймовірно, і в Чилі [27].

Протягом 6 років була проаналізована поширеність варіантів в популяції уругвайських собак. CPV-2с був основним варіантом, отриманим із зразків 2006 року; лише один CPV-2а і CPV-2с були єдиними варіантами, виявленими у зразках, зібраних між 2007 та 2009 роками. Однак несподівана епідеміологічна зміна сталася в Уругваї в 2010 році, де в гомогенній популяції CPV-2с виник відмінний штам CPV-2а [88, 107]. Цей варіант швидко поширювався через місцеву популяцію собак, а аналіз послідовностей показав заміну амінокислот (267Tyr, 324Ile та 440Ala), яких не спостерігали в Уругвайському CPV-2с. У 2011 році частота CPV-2а в популяції собак зросла до 85% [88].

В Аргентині висока поширеність штамів CPV-2с, виявлена в останні роки, триває і сьогодні. CPV-2с з'явився в 2003 році і з 2008 року був основним штамом (> 90%). Однак несподівано було виявлено чотири зразки CPV-2а протягом 2012 року, хоча він з'явився з низькою поширеністю (<10%). Не було виявлено штамів CPV2b серед місцевих зразків з 2009 року. Результати, отримані в Аргентині, разом з тими, про які повідомлялося раніше в Уругваї, рішуче свідчать про те, що, незважаючи на географічну близькість, дикі типи штамів CPV проходять різні еволюційні шляхи в кожній країні, внаслідок чого поширюються різні штами в споріднених популяціях собак [88].

Австралійські дослідники також зробили вагомий внесок у ранні дослідження, включаючи перші зареєстровані випадки парвовірусного міокардиту, дослідження етіопатогенезу захворювання, факторів ризику для господаря та довілля, а також зв'язків між CPV та панлейкопенією котів. Два з перших у світі серологічних досліджень CPV були проведені в Австралії, а національне ветеринарне обстеження австралійських і новозеландських собак в 1980 році виявило 6824 підозри на випадки CPV та 1058 випадків загибелі [76].

За результатами дослідження 2017 року захворюваність в Австралії становила 4,12 випадків на 1000 собак, а річне навантаження склало 20 110 випадків на основі 4219 звітів про випадки CPV всіх австралійських

ветеринарних клінік, що склало 23,5%. Визначені фактори ризику захворювань на CPV включали соціально-економічне неблагополуччя, географічне розташування (сільські / віддалені місця), сезон (літо) та кількість опадів (нещодавні дощі та тривалі посушливі періоди, як збільшення ризику). Вік <16 тижнів був визначений фактором ризику невдалої вакцинації. Існують суттєві прогалини в знаннях що стосуються національних демографічних даних щодо собачих і котячих, випадків захворювання на CPV, охоплення вакцинацією та популяційного імунітету, а також передачі CPV між власними собаками та іншими популяціями хижих тварин в Австралії та найефективніших методів боротьби з епізоотіями [76].

У Китаї, CPV інфекція була вперше описана у 1982 році. Через кілька років по всій країні, як і у всьому світі, відбулися широкомасштабні спалахи собачого геморагічного ентериту, а CPV інфекція стала важливим зоонозом собак через високу захворюваність і летальність, пов'язану з вірусом [136]. Раніше повідомлялося про ідентифікацію CPV-2с у провінціях Цзілінь, Шаньдун, Хейлунцзян і Пекіні [136]. У дослідженні, проведеному авторами в 2009-2014 рр. CPV-2с не було виявлено, тоді як новий варіант CPV-2а наразі є більш поширеним, ніж новий варіант CPV-2b в провінції Хенань. Поширеність нових CPV-2а і нових CPV-2b узгоджується з більшістю звітів в інших провінціях Китаю та інших країнах, зазначають автори [136], що говорить про те, що штами CPV-2, які циркулюють у провінції Хенань, також мають генетичні зміни.

Дослідження [62] показало, що загальна поширеність CPV інфекції у підозрюваних собак в Бангладеш становила 31,2%. Загальна поширеність CPV інфекції у собак в Індії становила 42,1%. М. Веһера та співав. (2015) також повідомляли про подібні результати, де поширеність становила 40,8% [24].

Перший спалах в Тунісі стався в 1999 році в державному розпліднику Бізерта. Відповідно до останнього дослідження, проведеного у 2009 році в Тунісі, усі три варіанти циркулювали: 15 зразків (CPV-2а), 21 зразок (CPV-2b) та 14 зразків (CPV-2с). За останніми даними G. Tagorti (2018) у розподілі



антигенних варіантів CPV-2 серед популяції домашніх собак в Тунісі переважав CPV-2b [57].

В іншій північноафриканській країні Єгипті за даними Zaher K.S. та ін.. (2020), циркулюють CPV-2b и CPV-2c. Філогенетичний аналіз єгипетських штамів серотипу 2b показав, що вони тісно пов'язані з тайськими штамми, в той час як єгипетські штами серотипу 2c були тісно пов'язані з тайськими штамми, тайванським, китайським і в'єтнамським штамми [134].

Як зазначають [45], дивно, що або CPV 2a або CPV 2b є переважним варіантом в азійських країнах та Австралії, хоча декілька CPV 2c штамів було виділено в Індії, тоді як CPV 2c останнім часом поширюється на кількох континентах, включаючи Європу (Італія, Німеччина, Іспанія, Португалія, Франція, Бельгія, Великобританія, Греція та Болгарія) [45], Африку (Туніс) [57], Північну Америку (США), Південну Америку (Бразилія, Уругвай, Аргентина та Еквадор) та Азію (Індія) [80, 81].

Цікаво, що всі ізоляти CPV 2a містять унікальну амінокислотну заміну (Tyr324Phe). Огляд бази даних GenBank та аналіз послідовностей показали, що цей варіант Pе324 CPV 2a також знайдений в Кореї, Китаї, Таїланді, Уругваї, Японії, Тайвані та Індії. Цікаво, що за винятком Уругваю, цей варіант Pе324 CPV 2a поширюється лише в азійських країнах, і дані авторів, згідно з результатами дослідження, свідчать, що варіант Pе324 CPV 2a може бути присутнім через: а) імпорт з-за кордону або б) розвиток від існуючого генотипу CPV 2a. У Тайвані, як і в інших азійських країнах, варіанти CPV 2a та 2b переважали з моменту першого спалаху [81]. Перше зараження CPV 2 в Тайвані було зафіксовано в 1980 році і було віднесено до CPV 2, яке згодом було замінено CPV 2a та 2b. Таким чином, обидва генотипи (CPV 2a та CPV 2b) є переважними польовими штамми CPV 2, що циркулюють в Тайвані протягом останніх двох десятиліть. У даному дослідженні варіант CPV 2c не спостерігався. Було з'ясовано, що варіант CPV 2c вперше був знайдений на Тайвані в 2009 році [81].

Ф. Jiang (2018) повідомив про проведений ним аналіз, який пов'язує екологічні характеристики із захворюваністю на CPV-2 в світі. Автор застосував аналіз максимальної ентропії (MaxEnt), свого роду моделювання екологічної ніші, щоб встановити зв'язок між геопросторовими коливаннями факторів довкілля та геопросторовими моделями частоти виникнення CPV-2. Метою дослідження було створити основу для розробки прогнозів раннього попередження щодо того, коли і де з'явиться парвовірус [71].

Модель MaxEnt показала, що високий ризик захворюваності на CPV-2 присутній у східній частині Азії (включаючи центральні та східні прибережні райони Китаю, Японії, Кореї), південній (включаючи більшу частину Індії, Бангладеш, М'янми, південний Таїланд, північно-східний В'єтнам, центральну Камбоджу) центральній та східній частинах Центральної Америки та Східної, в Європі (центральна та північна Португалія, центральна Франція та Італія), на півдні Північної Америки (включаючи центральну та східну частини США, північну Мексику) та Південній Америці (включаючи східну Аргентину, Уругвай, південну частину Бразилії та прибережну південну Чилі; рис. 15) [71].

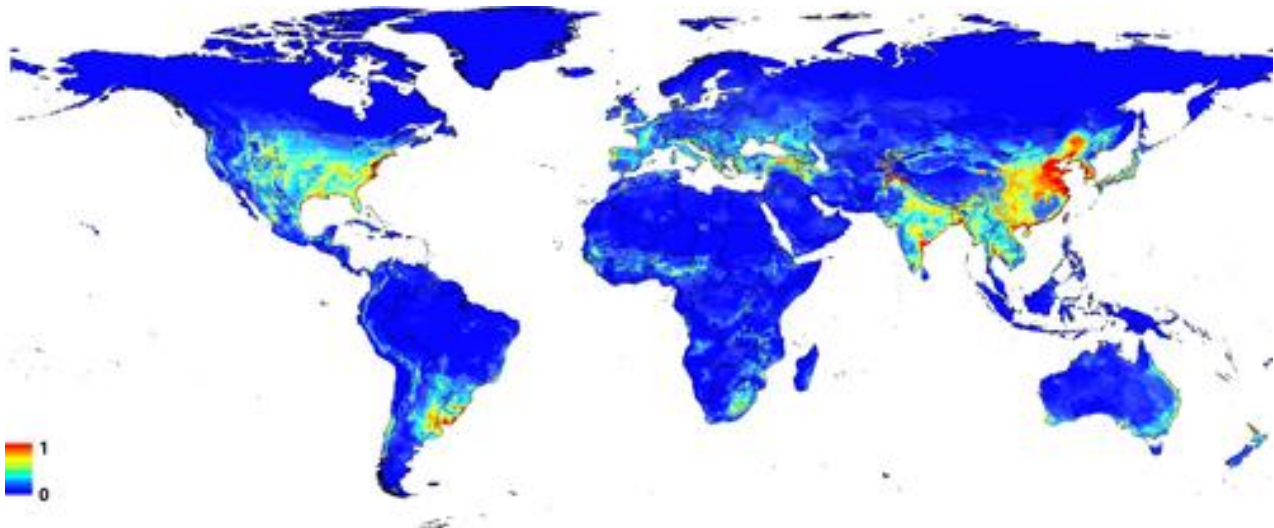


Рис. 15. Прогнозовані потенційні географічні розподіли CPV-2 у світі. Колірна шкала вказує на ймовірність того, що умови є рівнем ризику для CPV-2: червоний = велика ймовірність ризику, зелений = середня ймовірність ризику, синій = низька ймовірність ризику. Jiang F. *Ecol Evol.*, 2018. doi:10.1002/ece3.3994

Отже, за даними F. Jiang (2018) у світі існує високий ризик прогнозування CPV-2, головним чином, у східній та північній частинах Азії в діапазоні від 20°N до 45°N, що узгоджується з фактичним станом справ. Високий ризик присутній переважно в центральних і східних прибережних районах Китаю [71].

Карти прогнозування ризиків можуть давати вказівки щодо захисту диких тварин у зонах підвищеного ризику. Наприклад, у святилищах гігантських панд у провінціях Сичуань, Шеньсі та Ганьсу, Китай, існує високий ризик CPV-2, де є багато диких тварин, сприйнятливих до захворювання, таких як *Ailurus fulgens*, *Nyctereutes procyonoides* і *Procyon lotor*, таким чином вони, найімовірніше, заражаються між собою через тісний контакт або фоміти. А також червона панда в провінціях Юньнань, Китай, і сірий вовк на півночі США також лишаються перед загрозою CPV-2 [71].

Серологічне дослідження зразків від чотирьох вовків, відловлених у центральній Італії у 1993 та 1994 роках, також показало попередній вплив у чотирьох та однієї особини відповідно CPV-2 та CDV, тоді як впливу SCSoV виявлено не було. Подібні результати були отримані від ведмедів, що перебувають у неволі, а також у диких племінних ведмедів у Абруццо, Національному парку Lazio e Molise (PNALM) між 1991 та 1995 роками. Розширене дослідження, проведене в Північній Італії в 1994 та 1995 роках, довело наявність CPV-2 у 3,5% досліджених вовчих пометах [92].

Тому важливо приділити пильну увагу зоні підвищеного ризику виникнення CPV-2, особливо у заповідних зонах дикої природи в різних країнах, і необхідно одночасно контролювати кліматичні дані та контакт з домашніми тваринами в цих регіонах [71].

Філогенетичний аналіз показав деякі докази географічної кластеризації на міжнародному рівні, що дозволяє припустити, що в даний час існують обмежені можливості для глобальної передачі, як повідомлялося раніше [66]. Незважаючи на це спостереження, послідовності окремих країн, на прикладі Великої Британії, як правило, не були монофілетичними, що означає, що

національне різноманіття виробляється поєднанням локальної еволюції, яка періодично доповнюється імпортом нових типів послідовностей. Це географічне обмеження деяких типів вірусів підкреслює важливість жорстких, епідеміологічно репрезентативних стратегій вибірки для вивчення вірусної молекулярної епідеміології. Чи пов'язана епідеміологія CPV в інших країнах Східної Європи [52] з різними протоколами вакцинації собак або торгівельною практикою, в майбутньому слід ретельно оцінити, зауважують [135].

Причини різних співвідношень у різних країнах невідомі, але імунний відбір через вакцинацію на основі різних антигенних типів здається малоімовірним, оскільки багато вакцин, що застосовуються в різних куточках світу, засновані на оригінальному типі CPV-2. Перехресний захист був продемонстрований із застосуванням цих вакцин проти зараження різними варіантами VP2 426 [130, 131].

Співіснування цих трьох варіантів у різних популяціях світу та в різних співвідношеннях свідчить про те, що, ймовірно, немає сильних еволюційних переваг для того чи іншого типу [119].

Домінування варіантів може також змінюватися залежно від регіонів країни, де збираються зразки [88]. Наприклад, у Португалії домінуючі варіанти CPV-2, виявлені в континентальних південних регіонах і на Островах, відрізнялися від виявлених у зразках, зібраних на континентальній півночі країни. Однак ця мінливість не мала жодної географічної кореляції в певних країнах, таких як Угорщина, Японія та Китай, де різні дослідження протягом кількох років показали наявність одного і того ж переважного варіанту. Виходячи з цих даних, три різних антигенних варіанти парвовірусу 2a, 2b та 2c, в даний час циркулюють у світі, але важко констатувати, який є домінуючим, наголошують автори.

Причина нерівномірного поширення різних вірусних варіантів у світі досі є не ясною, але може бути пов'язана зі зміною динаміки, яку вірус зазнав з моменту появи в 1970-х. Ці дані дають нові докази ролі місцевого генетичного різноманіття та міграційних проявів під час еволюції CPV і підкреслюють

динамічні зміни варіантів CPV, а також наголошують на важливості продовження програм спостереження для забезпечення кращого розуміння вірусної епідеміології [88].

**Фактори ризику.** Щодо вікової динаміки за даними [6], пік захворювання спостерігається у віковій групі собак 2-4 місяців (56%), у віці 5-6 місяців випадків парвовірозу собак реєструвалось менше (32%), з 7-місячного віку і до 4-х років реєструвались лише поодинокі випадки, найменший (1%) був у тварин у віці 3-4 років. Із 12-ти лабораторно підтверджених випадків захворювання собак парвовірусним ентеритом 7 тварин були віком до трьох місяців, 3 тварини у віці 3–6 місяців, по одному випадку реєстрували у тварин віком один і два роки [14]. Що стосується віку, про високу поширеність у молодих собак віком до трьох місяців також повідомляли G. Tagorti (2018), Ogbu та ін. (2016), Hasan та ін. (2016), що може бути пов'язане з імунонекомпетентністю імунної системи молодого собаки та відсутністю материнських антитіл [57, 62, 101].

За результатами дослідження, проведеного Umar S. та співав. (2015) в Пакистані, хвороба частіше виявлялася в цуценят віком 0-2 міс ( $p < 0.05$ ). Головною причиною високого рівня захворюваності в даному віці, автори також вважають відсутність материнського імунітету й низьку ефективність імунної системи [122].

У дослідженні Behera M. та співав. (2015) проведеного в Індії, інфекція виявляється більшою у віковій групі 3-6 місяців (41,37% позитивних випадків), після чого спостерігаються рівні випадки у віковій групі 1-3 місяці та 6-12 місяців (27,59% позитивних випадків), і низька захворюваність у вікових групах старше 12 місяців (3,45% позитивних випадків) [24]. Л.Є. Корнієнко та ін. (2001), також було виявлено, що найбільш уразливими на парвовірусний ентерит є собаки віком від 3 до 6 місяців. Процентне співвідношення кількості собак, захворілих у віці 3–6 місяців до загального числа захворілих за спостереженнями авторів, протягом кількох років становило 85–92 % [11].

Nahat et al. (2015) було виявлено, що поширеність парвовірусної інфекції значно більша у цуценят 6-місячного віку (58,3%), ніж у собак > 24-місячного віку ( $p = 0,005$ ) [95]. Хоча собаки старше 1 року все ще дуже чутливі до зараження CPV-2, вони мають більш легку форму та нижчу смертність від хвороби внаслідок виділення частини вірусу з фекаліями [71].

Цікавою знахідкою у дослідженні Oliveira P.S.B. та співав. (2018) виявилася участь CPV-2с у важкому захворюванні в дорослих. Чотири собаки були старшими за два роки, у тому числі двоє із повним протоколом вакцинації [102]. Як правило, захворювання, пов'язане з CPV-2а та 2b, виникає переважно у цуценят молодше одного року, після зникнення материнських антитіл і до завершення імунізації [38].

Висока швидкість мітозу в клітинах-мішенях, таких як крипти, що є оптимальним середовищем для реплікації парвовірусу, ймовірно, сприяє високій швидкості реплікації CPV-2 саме у молодих собак. З іншого боку, дорослі тварини можуть не надати таких умов, і, крім того, більшість, можливо, піддавались впливу та/або були щеплені раніше. Отже, автори припускають, що надзвичайно висока захворюваність на CPV-2с дорослих тварин у проведеному дослідженні може бути частково пов'язана з відсутністю захисного імунітету, або незахисною вакцинацією (яка містить лише антигени CPV-2а або 2b) або природним впливом інших типів CPV [102].

У роботі [56] також зазначено, що не дивлячись на те, що парвовіроз розглядається в основному як хвороба цуценят, CPV-2 було виявлено в 4 з 36 (11,1%) тварин у віці 1-8 років і в 3 з 25 (12,0%) собак старших за 8 років. Тільки 13 з 36 (36,1%) тварин, позитивних щодо CPV-2, не були вакциновані, з яких 1 з 4 (25%) і 1 з 3 (33,3%) були дорослими собаками у віці 1-8 років і старше 8 років відповідно.

Щодо статі хворих собак, F.W. Nahat та співав. (2015) виявили, що поширеність парвовірусної інфекції була більшою у кобелів (34,4%), ніж у сук (30,2%), але вона не була статистично значимою [95]. У дослідженні M. J. Gisilanbe та ін. (2005), G. Tagorti (2018), Ogbu та ін. (2016) також не була

очевидною статеву схильність [55, 57, 101]. Однак свої результати протиставляють Umar et al. (2015), які повідомили про більшу сприйнятливість сук (58,5%) [122], натомість Gombas та ін. (2008) та Shima et al. (2015), зафіксували високу поширеність у кобелів (83,3%) та (57,8%) відповідно. Vehera M. та співав. (2015) також відмічають, що захворюваність була переважно вищою серед кобелів (86,21%) порівняно з суками (13,79%) щодо загальних позитивних випадків [24]. Висока поширеність CPV серед кобелів може бути обумовлена більшою ймовірністю впливу через певну поведінкову модель та вибірккову перевагу утримання самців власниками домашніх тварин, зазначають автори.

Сприйнятливість сук була вищою при CPV інфекції (Індія), однак у Бангладеш вищою була сприйнятливість в кобелів, це пояснювалося тим, що більшість людей в Індії утримували сук для племінних цілей, ніж люди в Бангладеш. А за даними M. M. Hasan та співав. (2016), сприйнятливість сук була вищою при CPV інфекції в Індії, однак у Бангладеш вищою була сприйнятливість в кобелів, на думку авторів це пояснювалося тим, що більшість людей в Індії утримували сук для племінних цілей, ніж люди в Бангладеш [62].

Щодо породної динаміки, за даними [6], більше випадків захворювання на парвовіроз відмічено серед пекінесів та йоркширських тер'єрів (відповідно 17 і 15%), у породі німецька вівчарка (14%), метисів та безпорідних собак (13%), стаффордширський тер'єр (7%), алабай (9%), у всіх інших порід відсоток зараженості коливався в межах 2 – 5%. Umar та ін. (2015) та Shima et al. (2015) показали, що інфекція частіше зустрічається у німецької вівчарки [122]. Корнієнко та співав. (2001) також з'ясували, що найбільш часто уражуються тварини порід німецька вівчарка (14 тварин), а також ротвейлери (12 тварин), ризеншнауцери і спанієлі (по 7 тварин відповідно). Але, як зазначають автори, ці дані швидше відображають порідний склад уражених тварин даного виду в межах міста. Так, німецька вівчарка і ротвейлери є

найбільш розповсюдженими породами, а звідси й висока захворюваність саме серед цих порід собак у межах міста [11].

У дослідженні Behera M. та співав. (2015) проведеного в Індії, показано значне поширення CPV у місцевої породи деші (34,48%), ніж в екзотичних порід. Про подібні результати повідомлялося раніше, коли захворюваність спостерігалася у місцевої породи на рівні 27,23%. Більша кількість випадків в деші може бути пов'язана з більш високою щільністю популяції цієї породи, що обумовлює їх безпосередню близькість до поширення інфекції або незадовільним графіком вакцинації, якого дотримуються власники породи деші через недостатню обізнаність серед них, вважають автори [24].

M. J. Gisilanbe та співав. (2005), також у своїй роботі зазначали, що не було суттєвого зв'язку між CPV ентеритом і породою, ймовірно, через те, що більшість собак навколо Вома (Нігерія) були однієї породи (місцева порода) [55]. Натомість в роботі M. M. Hasan та співав. (2016), розповсюдження серед порід показало, що значна поширеність CPV інфекції в Індії була більшою мірою в екзотичних порід, ніж місцевих [62]. Більш чутливими серед екзотичних порід були шпіц, німецька вівчарка, доберман. Дослідження авторів також показало, що серед екзотичних порід німецька вівчарка та доберман були більш сприйнятливим, ніж інші породи через спадковий імунодефіцит. Шпіц був більш сприйнятливим завдяки невеликим розмірам і найбільш переважній породі у людей Бангладеш.

M. Behera та співав. (2015) також повідомляють, що серед екзотичних порід німецька вівчарка та лабрадор ретривер більш чутливі до захворювань 17,24% та 10,34% відповідно [24]. Раніше повідомлялося, що середні та великі породи більш чутливі до зараження CPV. Тому це може бути причиною більшої захворюваності в німецької вівчарки та лабрадора ретривера, вважають автори. Однакова захворюваність у метисів і лабрадорів ретриверів, з подальшим зниженням захворюваності в інших порід, таких як ротвейлер, шпіц 6,9% в кожній, а нижча частота у чотирьох порід (3,45%), таких як далматин, мастино неаполітано, мопс і німецький дог [24]. Оскільки ці породи рідко утримуються



власниками домашніх тварин в Індії; отже, це може бути причиною зниження захворюваності, вважають автори.

Singh та ін. (2013) повідомили, що поширеність CPV в породі була найвищою у добермана (77,78%), за ним слідує шпіц (78,57%), німецька вівчарка (70,00%), лабрадор (68,75%), померанська (45,45%) [118].

R. Li та K. R. Humm (2015) пояснюють у своїй роботі, що доберманські пінчери та ротвейлери можуть мати підвищену сприйнятливості через збільшену продукцію TNF- $\alpha$  моноцитів порівняно з іншими породами. Це, можливо, може вплинути на імунітет господаря й реакцію на інфекцію, хоча клінічний зв'язок із зараженням CPV не виявлено, наголошують автори [82].

У ряді робіт [5, 6] зазначено, що захворювання має виражену сезонність з максимальним підйомом захворювання у весняно-літній і літньо-осінній періоди. За даними G. Tagorti (2018), також була продемонстрована сезонна схильність з найбільшою кількістю випадків, що мали місце восени (вересень-жовтень-листопад) [57]. Однак інші дослідження показали різницю в сезонному розподілі. У Нігерії це захворювання траплялось у період з листопада по квітень [114].

Аналіз проведений Jiang F. (2018) показав, що температура, опади та висота впливають на розподіл CPV-2, а саме: середньорічні значення температури, ізотермічність, висота, опади в листопаді, максимальна температура найтеплішого місяця та опади в найтепліший квартал – були найважливішими змінними середовища для CPV-2 [71].

Крім того, зазначає автор, частота CPV-2 була значно вищою в сезон із великою різницею температур. Приблизно 48,5% із 606 випадків мали середньорічну температуру 8,5–16 °C, а 55% мали ізотермічність 20–36. З точки зору природних змінних опадів, це вказувало, що у випадку виникнення близько 66,8% листопадових опадів знаходилось у межах 20–50 мм, а близько 56,4% опадів найтеплішої чверті знаходилось у межах 200–500 мм [71].

Mech L. D. та співав. (2008) у своїй роботі також зазначили, що більш сильні опади сприяють видаленню фекального матеріалу; менша кількість

опадів у північно-західному штаті Мінесота, де проводилось дослідження може пояснити вищу поширеність там антитіл до CPV у вовків. Більша кількість опадів 76–86 см/рік в ареалі вовків Вісконсіна (Служба просторового кліматичного аналізу, 2000) також може пояснити, чому CPV там є більш спорадичним і не став ендемічним у популяції вовків [84].

М. Kelman та співав. (2019) виявили зв'язок між районами в Австралії з меншим рівнем опадів (щорічним, щоденним чи найвищим щомісячним) та більшою кількістю повідомлень лікарень про CPV випадки [78]. Ці результати свідчать про те, що тривалі посушливі періоди можуть сприяти збереженню CPV в навколишньому середовищі, збільшуючи ризик впливу. Оскільки CPV-2 є ДНК-вірусом без оболонки, він стійкий до несприятливих умов навколишнього середовища [114].

М. Kelman та співав. (2019) вперше виявили тісний зв'язок між високою температурою в найгарячіший місяць року та більшою кількістю випадків CPV в річних звітах щодо випадків захворювання [78].

Але автори також виявили зв'язок між найнижчою мінімальною температурою найхолоднішого місяця та вищими показниками випадків захворювання. Це, на думку авторів, може відображати стійкість вірусу в холодних умовах навколишнього середовища.

Хоча попередні дослідження вивчали сезонність випадків захворювання, взаємозв'язок із температурою навколишнього середовища не вивчався. Сезонність як фактор ризику випадків CPV, була зареєстрована в Новій Зеландії, Канаді та Бразилії (весна та літо); у Колорадо, США (літо та осінь); та в Австралії (восени та навесні) [78].

Переважає кількість випадків весною/влітку може відображати моделі розмноження, адже більше цуценят, що народилися в цей період, а також пересування тварин під час канікул на виставки та розплідники [78]. G. Tagorti (2018) також вважає, що сезонні зміни можуть бути не повністю пов'язані з кліматом, а й з розведенням собак [57].

Статистика також показала, що випадки CPV-2 переважно трапляються на незначній висоті, але у глобальних випадках це все ще може відбуватися на великих висотах. CPV-2 інфікував багато типів господарів, а їхня зона проживання також відрізняється. Наприклад, сірий вовк може жити на рівнинах, пагорбах, у пустелях, горах і, навіть, у зонах високогір'я (таких як Гімалаї). Сибірські тигри мешкають переважно в гірських районах. Пума (*Puma concolor*) може жити в лісах, джунглях, на пагорбах, луках. Гігантські панди також знаходяться в основному в горах і долинах у верхній течії річки Янцзи в Китаї, мешкають на висоті 2600 ~ 3500м над рівнем моря в густому бамбуковому лісі. У той же час, значення рівня висоти для CPV-2 було відносно великим. Видно, що господарі CPV-2 мають широке розповсюдження та великі територіальні відмінності, а отже, і висота сильно змінювалася [71].

Щодо статусу вакцинації, то за результатами багатьох досліджень було повідомлено про високий відсоток позитивних випадків у невакцинованих молодих собак. Невакцинований статус є фактором ризику розвитку CPV-2 інфекції [57, 58, 101].

**Міжвидова передача.** Багато збудників можуть інфікувати більше одного виду тварин і це також спостерігається в CPV, який став звичайним вірусом у багатьох хижих, а також в свійського собаки [89].

Ефективна передача вірусів до нових видів-господарів є суттєвою перешкодою для їх успішної появи та міжвидової передачі. Віруси які з'являються, як правило, виявляються неадаптованими до своїх нових видів-господарів і тому викликають лише короткі ланцюги передачі. Але еволюція допомагає вірусам подолати видові бар'єри, головним чином впливаючи на взаємодію вірус-господар. Отже, процес виникнення вірусу може зажадати багатоступеневої адаптації до нового господаря, ця ідея підкріплена спостереженням про те, що РНК віруси (і деякі одноланцюгові ДНК віруси), які часто мають еволюційну пластичність, можуть спричинювати появу нових захворювань [18, 89].

Однак генетичні та еволюційні механізми, що визначають, як віруси перетинають межі видів і пристосовуються до нових господарів, є не до кінця зрозумілими. На сьогодні рідкісними є чітко задокументовані приклади появи вірусів, в яких відомі як види-донори, так і види-реципієнти, які можуть виявити ключові аспекти цього важливого еволюційного процесу [18].

Парвовірус собачого типу 2 (CPV-2) є прикладом успішної міжвидової вірусної передачі [66]. Хоча CPV-2 має одноланцюговий геном ДНК і використовує механізм клітинної реплікації, показники швидкості заміни нуклеотидів більш порівнянні з показниками, які спостерігаються в РНК вірусів, ніж в інших ДНК вірусів. CPV-2 виник в середині 1970-х років як варіант ендемічного парвовірусу котів, норки або споріднених господарів порядку *Carnivora* [66], але псові та деякі споріднені хижаки раніше протистояли зараженню цими вірусами [89].

Існує різноманітна інформація про генетичну характеристику CPV у хижих тварин [18, 119], і в кількох дослідженнях було повідомлено про виявлення антитіл до CPV у диких хижих тварин [89]. Інфекційні вірусні захворювання можуть слугувати важливими факторами захворюваності та смертності і можуть впливати на демографію популяції вовків (*Canis lupus*) шляхом прямої смертності та скорочення чисельності [84].

Собачий парвовірус був важливим фактором, який затримував реколонізацію та збільшення популяції вовків у штаті Міннесота [84]. Іберійський вовк (*Canis lupus signatus*) має статус під загрозою зникнення в Португалії і однією метою збереження їх є скорочення смертності, в тому числі через інфекційні захворювання. Насправді вовки сприйнятливі до великого спектру собачих збудників, які зазвичай трапляються у свійських собак, включаючи CPV. Серологічне дослідження показало, що в Португалії вовки, червоні лисиці (*Vulpes vulpes*), дикі коти (*Felis silvestris*), звичайні генети (*Genetta genetta*) і кам'яні куниці (*Martes foina*) заражаються CPV, а з недавніх пір було ідентифіковано вірус кам'яної куниці як CPV-2 із заміною залишку 426 VP2 на Asp [89].

Філогенетичні аналізи показують близьку генетичну схожість ізолятів CPV від португальських вовків із італійськими вовками й штамми свійських собак з Німеччини та США. Подібність вірусів вовків і свійських собак свідчить про те, що вовчий вірус, можливо, був отриманий від заражених свійських видів через прямий чи непрямий контакт [89].

CPV інфекція в популяції червоних лисиць Австралії недостатньо вивчена, проте серологічні дані виявлені у більшості закордонних видів родів *Vulpes* і *Lycalopex*, включаючи червоних лисиць [124]. Дані щодо послідовності парвовірусу свідчать про те, що між червоною лисицею та популяціями свійських собак може відбуватися двонаправлена, міжвидова передача. В Австралії червоні лисиці також пов'язані з прямою або непрямую передачею саркоптозу, ехінококозу, аденовірусу собачих, дирофіляріозу та багатьох бактеріальних інфекцій свійським тваринам [124].

Незважаючи на численні джерела упередженості, результати дослідження підтверджують роль диких собак та рудих лисиць у епідеміології CPV-інфекції в свійських собак. Хоча червоні лисиці вже є численними в найбільших австралійських містах, очікується, що вплив збудників і потенційні можливості їх передачі збільшаться, оскільки дикі собаки продовжують проникати в міські райони Австралії. Таким чином, централізована національна система нагляду за хворобами може бути корисною для підтримки майбутніх досліджень австралійських шкідливих собачих і їх потенційного впливу на поширеність CPV та інших хвороб свійських і диких тварин [124].

Отже, парвовіруси мають широкий спектр господарів і, в першу чергу, інфікують членів порядку *Carnivora* [86]. CPV-2 може передаватися безпосередньо диким хижакам через тісний контакт з домашніми котами і собаками або через їх полювання на дрібних видів хижих тварин [88].

Нещодавно проведене дослідження показало, що міжвидова передача вірусів між хижими тваринами й різними господарями визначається, зокрема, зміною залишку VP2 300, а також деякими іншими змінами в капсиді [19]. Важливість інфекційних захворювань у збереженні хижих тварин та їх роль у

динаміці та зменшенні популяції вже описані для кількох видів дикої природи. Отже, обмеження контактів між одомашненими господарями й дикою природою може зменшити ризики для популяцій дикої природи. Адже було вже показано, що зараження CPV відбувається в родинх *Canidae*, *Felidae*, *Procyonidae* та *Mustelidae* з порядку *Carnivora* [89].

Єноти (*Procyon lotor*) є вихідцями з Північної Америки, але з початку 20 століття вкорінилися в частинах Європи та Азії. Allison A. B. та співав. (2012) в своєму дослідженні відібрали парвовіруси від єнотів, в яких виявили клінічні захворювання під час спалахів у США між 2007 та 2010 рр і порівняли цих вірусів з ізолятами єнотів, зібраними між 1978 та 1990 рр, а також із багатьма послідовностями FPV та CPV від котів, собак і споріднених господарів з GenBank. Інфіковані єноти виявляли симптоми захворювання, характерні для парвовірусного ентериту, включаючи млявість, лихоманку, діарею та блювоту. Парвовірусна інфекція була продемонстрована гістопатологією та імуногістохімією кишечника та лімфоїдних тканин [18].

Філогенетичний аналіз послідовностей VP2 показав, що ізоляти вірусу єнота потрапляють у кілька непов'язаних кластерів у філогенезі, що вказує на те, що відбувалися численні міжвидові передачі за участі єнотів. Примітно, що 12 із 17 послідовностей вірусів єнотів і послідовність вірусу, виділеного від дикої рисі (*Lynx rufus*), потрапили у проміжні положення між послідовностями CPV-2 та CPV-2a. Через виділення лише одного проміжного вірусу від дикої рисі, значення цього виду в якості довгострокового господаря для підтримки цих вірусів, або просто як випадкового господаря через хижацтво єнота на даний момент невідомо. Послідовності VP2 єнотів, ймовірно, є еволюційними проміжними ланками, оскільки вони не утворюють окремої монофілетної групи, а замість цього займають перемешовані положення між послідовностями CPV-2 та CPV-2a [18].

Отже, найяскравішим спостереженням у дослідженні Allison A. B. та співав. (2012) було те, що група парвовірусів єнотів являла собою раніше

невідомий варіант CPV для цих господарів, який циркулює принаймні 24 роки та спричиняє епідемію захворювання [18].

Хоча спостереження за вірусами широко проводилося в популяціях домашніх собак і котів з часу появи CPV-2 у 1978 році, вірусні проміжні ланки між CPV-2 та CPV-2a раніше не були визначені. У собак штам CPV-2a швидко замінив CPV-2 в світі; це в поєднанні з проміжним філогенетичним положенням, яке займає більшість вірусів єнотів, дозволяє припустити, що єноти відіграли ключову роль у появі цього варіанту в собак. Вибіркова перевага CPV-2a над CPV-2, можливо, передбачала як кращу адаптацію до собачого господаря, так і часткове ухилення від антитіл проти CPV-2, які були значно поширені в популяції собак до 1979 р. та на початку 1980 р. [18].

Незвичним аспектом цього адаптаційного процесу було те, що еволюційні проміжні ланки CPV у єнотів не могли самі зв'язуватися із собачими TFR або інфікувати клітини собачих. Таким чином, ця система ілюструє складність еволюційних шляхів і екологічних ніш, які можуть виникнути під час адаптації до нових видів господарів. Хоча декілька мутацій, пов'язаних з єнотом (залишки 87 і 101 VP2) були також виявлені в адаптованого до собачих вірусу CPV-2a, мутація 300Asp, ймовірно, перешкоджала зв'язуванню капсидів із собачим TfR на тлі ізолятів вірусу єнота. Передача вірусу єнота назад собакам, очевидно, вимагала перетину відносно низького еволюційного бар'єру і включала перехідні мутації, які перетворювали кодон 300 VP2 з Asp на Gly і VP2-кодон 305 з His/Asp на Tyr і в результаті цього виник генотип CPV-2a, який інфікував та ефективно поширювався серед собак. Однак, можливим є те, що інші м'ясоїдні господарі, крім єнотів, відігравали певну роль у виникненні CPV-2a у собак, тому більш повний відбір додаткових хижих видів тварин, ймовірно, допоможе визначити тих з них, які є важливими для еволюції цих вірусів [18].

Міжвидова передача часто може призводити до шкідливих наслідків у випадкових господарів. У своїй роботі Mendenhall I.H. та ін.. (2016), описали

випадок захворювання під час карантину молодих звичайних пальмових цивет (*Paradoxurus musangus*), які були доставлені в сінгапурський зоопарк [86].

Сінгапур є високоурбанізованою країною, яка втратила майже всі свої первісні місця проживання та зазнала наслідків втрати різноманітності дикої природи. Дикі тварини мають обмежені місця для проживання в межах цієї складної міської острівної біогеографії. Ця втрата середовища існування також збільшує взаємодію між лісовими та одомашненими видами, що потенційно може призвести до міжвидової передачі між цими двома групами. У Сінгапурі є чотири підтверджені види цивет, один з яких легко адаптується до житла людини (*Paradoxurus musangus*). Вони використовують домівки людини, що призводить до їх контакту з бродячими собаками та котами [86].

У своєму дослідженні автори простежили і охарактеризували парвовірус, виділений від молодої цивети, щоб зрозуміти її спорідненість з відомими ізолятами. Вірогідно здорові молоді цивети (*Paradoxurus musangus*) були завезені в заповідник дикої природи Сінгапуру (WRS) з центрального та східного Сінгапуру. Протягом 27 днів після приїзду в однієї особини розвинулася діарея і вона загинула, а незабаром і в іншій особині, яка перебувала з першою, розвинулася діарея і вона також загинула. Щоб інші види зоопарку не піддавалися впливу, дві інші цивети, які були розміщених в тій же зоні, були піддані евтаназії з підозрою на вірусну інфекцію [86].

Мозок, серце, печінка, селезінка й тонкий кишечник від однієї *P. musangus*, а також зразки мозку і серця від другої особини дали ПЛР-позитивний результат на собачий парвовірус. Зразок печінки від другої особини мав негативний результат з праймерами CPV NS1, а всі зразки дали негативний результат з праймерами FPV. Вилучену ДНК з тканин перевіряли на CPV VP2, обидві були позитивними. Попередній генетичний аналіз сегментів NS1 та VP2, секвенованих з діагностичної ПЛР, показав, що вони належать до собачих парвовірусів [86].

Філогенетичний аналіз показав, що цей штам парвовірусу потрапляє в основне положення в кладі CPV, який інфікував собак у Китаї та Уругваї, що



дозволяє припустити міжвидову передачу від домашніх до диких тварин. Аналіз проведений авторами визначив ці віруси як генотип CPV-2a, який є ензоотичним у м'ясоїдних тварин. Поширення вірусної інфекції в декількох тканинах говорить про те, що цей вірус є патогенним для цивет. Таким чином, було задокументовано міжвидову передачу збудника від домашніх собак і котів до популяцій диких цивет, підкреслюючи цим вразливість дикої природи до інфекційних агентів тварин-компаньйонів [86].

Описаний CPV мав такий самий амінокислотний профіль у VP2, як і генетично тісно пов'язаний штам (номер доступу GenBank JX660690), але була одна ключова різниця у амінокислотному залишку 300, де у цивети була аспарагінова кислота, а парвовіруси собачих зазвичай мають гліцин. Показано, що ця область впливає на зв'язування рецепторів трансферину з клітинами господаря і може вказувати на адаптацію вірусу, оскільки аспарагінова кислота в залишку VP2 аа часто спостерігається у єнотів, зазначають автори.

Цікаво, що між цим штамом і парвовірусом цивети, виявленим у Китаї, було кілька відмінностей залишків амінокислот. Крім того, парвовіруси собачих здатні використовувати рецептори котячих для входу в клітини та до інфікування членів підотряду *Feliformia*. Відсутність мутацій, пов'язаних з адаптацією до господаря в капсиді цієї вірусної послідовності свідчить про те, що інфекція цивет була прямою або недавньою передачею від собаки, що відповідає філогенетичному аналізу. Швидкий падіж цих молодих цивет обмежував можливість вірусу мутувати і втекти до інших господарів [86].

Інфекційна смертність є однією з найважливіших причин зменшення чисельності популяцій і вимирання диких хижих ссавців у всьому світі. Вона може діяти спільно з іншими факторами ризиків, особливо коли популяція невелика або зменшується через втрату середовища і фрагментацію, або коли стають більшими популяції собак, якими опікується людина [35].

Як приклад, африканські леви (*Panthera leo*) в екосистемі Серенгеті, яким безперервно загрожувала епідемія чуми собачих, набута від собак та інших диких видів [125], ефіопські вовки (*Canis simensis*), які сильно постраждали від

набутих від собак сказу та чуми [64] та популяції сірих вовків (*Canis lupus*), які зазнали тривалої смертності цуценят через парвовірусну інфекцію [84] у Північній Америці. Таким чином, різноманітний дикий світ порядку *Carnivora* може заразитися CPV, при цьому субклінічна інфекція, вірогідно, виявляється звичайною або може бути, навіть, нормою, вважають [16].

Отже, мабуть, є значні резервуари CPV у дикій природі, а вірусна передача між домашніми собаками та дикою природою є частою і двонаправленою [16]. У недавньому дослідженні, проведеному в Австралії, було проаналізовано геопросторовий розподіл диких собачих і випадки CPV у свійських собак; було виявлено, що поштові індекси, з яких надходили повідомлення про випадки CPV, суттєво корелювали з наявністю диких собачих [124].

Хоча дані щодо ролі домашніх собак, як резервуарів хвороб диких хижих стають значно поширеними, наприклад з Європи, Африки [132], Південної Америки та Азії, лише в небагатьох дослідженнях були виявлені фактори ризику, пов'язані із захворюваннями собак, особливо на границі розділу дика природа/людина/свійська тварина, які є прогнозованими гарячими точками передачі збудника між видами, що призводить до смертності диких тварин і виникнення захворювань [72].

У недавньому дослідженні сільських собак, що мешкають у домогосподарствах біля шести Атлантичних лісів на південному сході Бразилії, було проведено серологічне тестування на антитіла до CPV і 97% були позитивними [35]. Отже дослідження надає підтверджуючу інформацію щодо циркуляції CPV в сільській місцевості та підсилення ризику потенційної передачі вірусу від свійських собак диким хижакам. Насправді, зауважують автори, є звичайним бачити диких хижих тварин, що циркулюють у міських районах внаслідок фрагментації лісів у заповідних районах Бразилії [35].

У цьому сенсі, підвищений ризик CPV у сільській місцевості в Австралії підкреслив необхідність контролю з метою запобігання поширенню вірусу серед диких видів, також наголошують [138].

## Патогенез парвовірусної інфекції

CPV швидко поширюється від собаки до собаки через ороназальний контакт контамінованими фекаліями (рис. 16.).

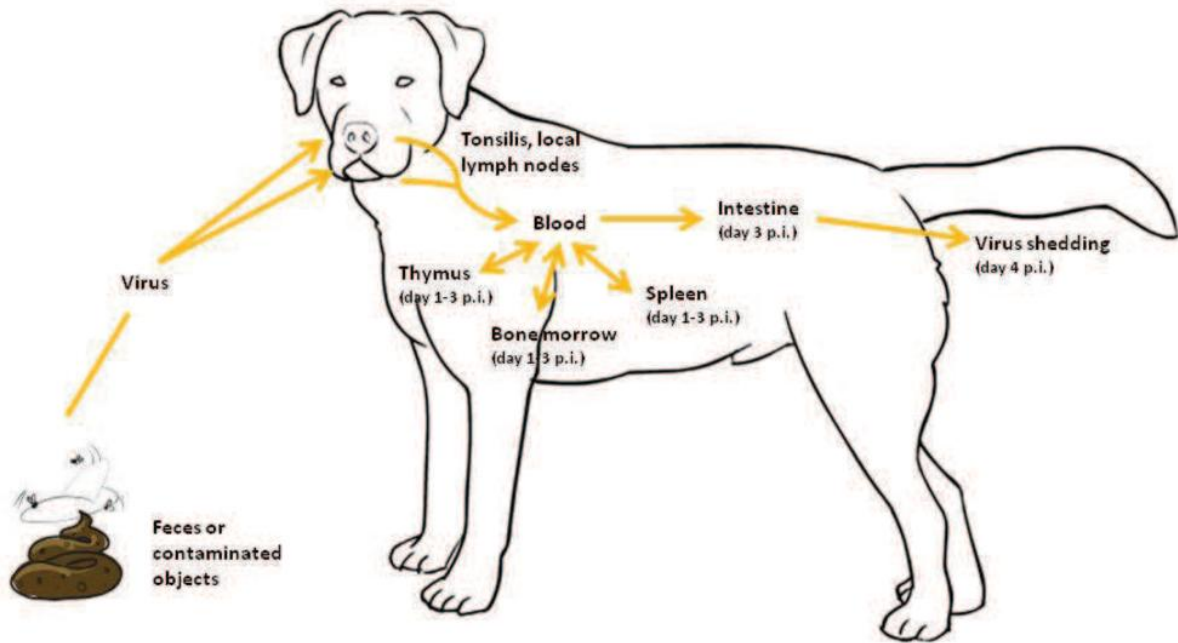


Рис. 16. Схематичне зображення патогенезу інфекції CPV в собак, включаючи місце розташування вірусу в різні дні після зараження та інфіковані тканини (за даними Carman і Povey, 1985; Meunier та ін., 1985; Parrish, 1995; Hoelzer та ін., 2008).

Активне виділення штамів CPV-2 починається на третій або четвертий день експозиції, як правило, до появи явних клінічних ознак. CPV-2 інтенсивно поширюється з фекаліями протягом максимум від 7 до 10 днів постінокуляції, що визначається методами виділення вірусу та імуноферментного аналізу (ІФА). Однак за допомогою аналізів виявлення нуклеїнових кислот (real-time polymerase chain reaction [ПЛР]) варіанти CPV-2 (a, b, c) були виявлені у фекаліях протягом декількох тижнів після зараження. Розвиток місцевих кишкових антитіл, найімовірніше, є важливим для припинення фекальної екскреції парвовірусу [60].

На 5-й день після зараження вірус індукує утворення вірусонейтралізуючих, комплементозв'язувальних і гемаглютинабельних

антитіл [11]. У той час як парвовіруси гризунів і вірус Алеутської хвороби норки (AMDV) можуть викликати тривалі або стійкі інфекції, очищення від парвовірусів м'ясоїдних тварин зазвичай відбувається протягом 10 днів після зараження, після чого залишається мало залишкової вірусної ДНК [67].

Тварини зазвичай заражаються пероральним шляхом, тому початкова реплікація вірусу відбувається в епітелії глотки, включаючи мигдалики та лімфатичні вузли. Вірус поширюється у віремичну фазу до лімфоїдних органів, таких як периферичні й центральні лімфатичні вузли, селезінка, тимус та плямки Пейера, а також більшість інших систем органів, включаючи кістковий мозок і, у вагітної тварини, плоди [119].

У рідкісних випадках внутрішньоутробні інфекції можуть призвести до переривання вагітності або генералізованої вірусної реплікації у численних органах плода. Інтригуючим є те, що в новонароджених тварин ознаки діареї не спостерігаються, ймовірно, через меншу швидкість реплікації епітелію кишечника на початку життя, але зараження плодів і новонароджених, як правило, смертельне або призводить до незворотних пошкоджень [67].

Отже, парвовірусні інфекції собак і котів – це системні інфекції, в які втягуються різні тканини та системи органів (рис. 17) [60, 119].

Реплікація вірусу починається в лімфоїдній тканині ротоглотки, брижових лімфатичних вузлах і тимусі, далі внаслідок віремії поширюється на кишкові крипти тонкого відділу кишечника. Відмічена плазмова віремія спостерігається через 1 – 5 днів після зараження. Унаслідок віремії CPV локалізується переважно в епітелії шлунково-кишкового тракту, що вистилає язик, слизові оболонки ротової порожнини та стравоходу, тканини тонкого відділу кишечника та лімфоїдних органах, таких як тимус, лімфатичні вузли та кістковий мозок [60].

Парвовірусний антиген виявлений у дорсальній поверхні язика (96,3 %), глотки (81 %), стравоходу (50 %), у слизовій оболонці кишечника (85,2 %), у кістковому мозку (81,6 %), селезінці (79,7 %), тимусі (66,7 %), мезентеріальних лімфовузлах (60,4 %), мигдаликах (58,5 %) і не виявлений в епітелії шкіри і

слизових оболонках геніталій самців і самиць [11]. Але був виділений з легень, селезінки, печінки, нирок і міокарда [60].

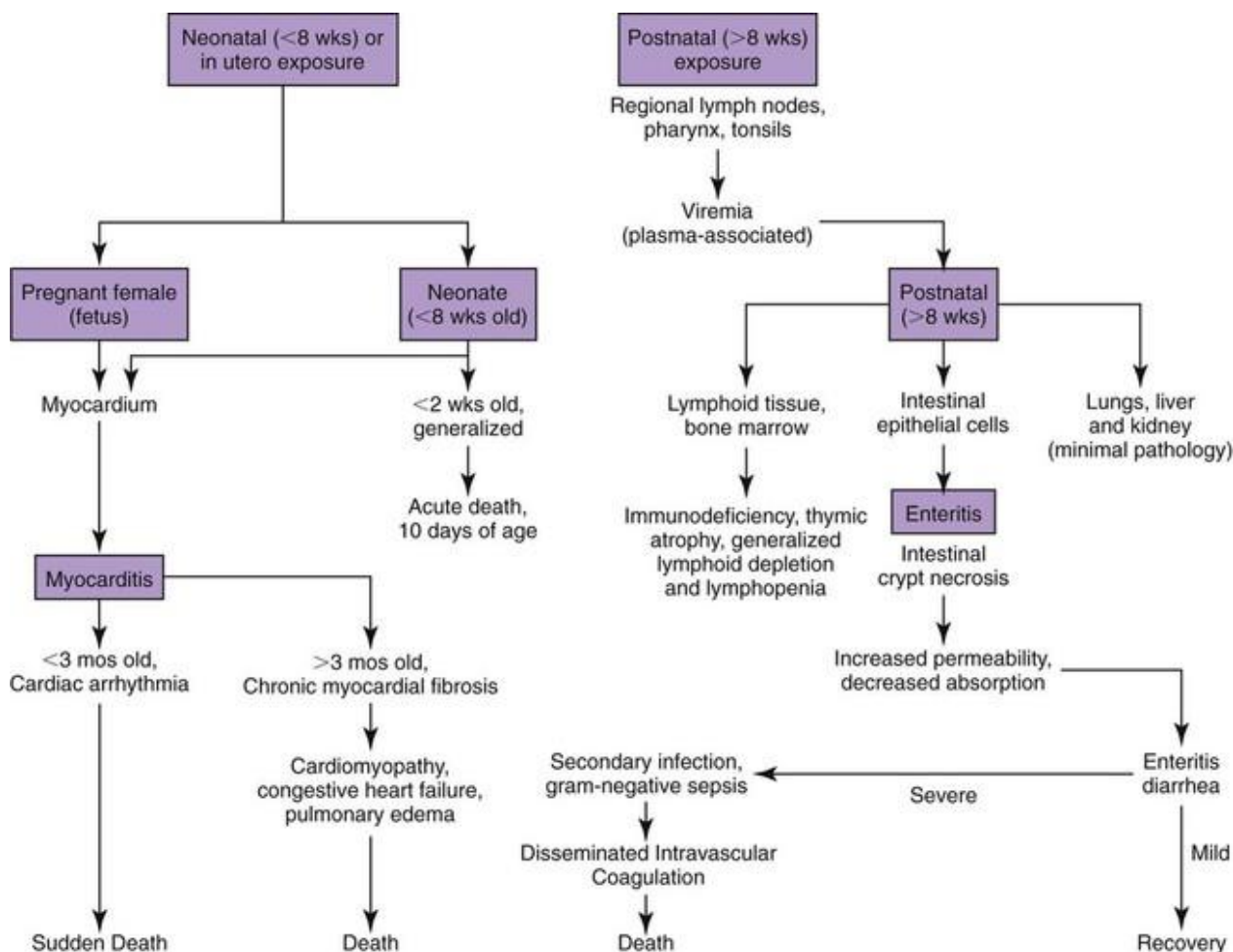


Рис. 17. Послідовний патогенез CPV-2 інфекції. Greene C. E., Decaro N. Canine Parvovirus Enteritis : in Canine Viral Enteritis, <https://veteriankey.com/canine-viral-enteritis/#s0130>

Таким чином, первинне місце реплікації вірусу – тимус. Наявність антигену парвовірусу собак у тимусі імунологічними методами (МФА, ІФА) уперше виявляли на 1-й день, в інших лімфоїдних тканинах – на 2-й день, в епітелії тонкого кишечника – на 4-й день після зараження [11].

Після віремічної фази вірус поширюється з клітин плямок Пейєра до високомітотичних клітин крипт Ліберкюна, які регенерують епітеліальні клітини тонкого кишечника. Літична інфекція цих клітин може призвести до значної втрати епітелію кишечника і є причиною геморагічних ентеритів –

найбільш виражених клінічних симптомів, пов'язаних з парвовірусними інфекціями м'ясоїдних тварин [67, 119].

Ці зміни, а також геморагічна діарея, пов'язані з руйнуванням кишкового бар'єру. Непошкоджений кишковий бар'єр має вирішальне значення для розвитку й стимуляції імунної системи та встановлення оральної толерантності. Сильне руйнування кишкового бар'єру може призвести до більш високого ризику виникнення імунологічних захворювань у подальшому житті [91].

Зазвичай епітеліальні клітини тонкого відділу кишечника дозрівають у кишкових криптах, а потім мігрують із зародкового епітелію кишкових крипт до кінчиків ворсинок (рис. 18. А). Після сягання кінчиків ворсинок клітини епітелію кишечника набувають своєї абсорбційної здатності й сприяють засвоєнню поживних речовин. Парвовірус інфікує гермінативний епітелій кишкових крипт, спричиняючи руйнування та розпад епітелію (рис. 18. Б) [60].

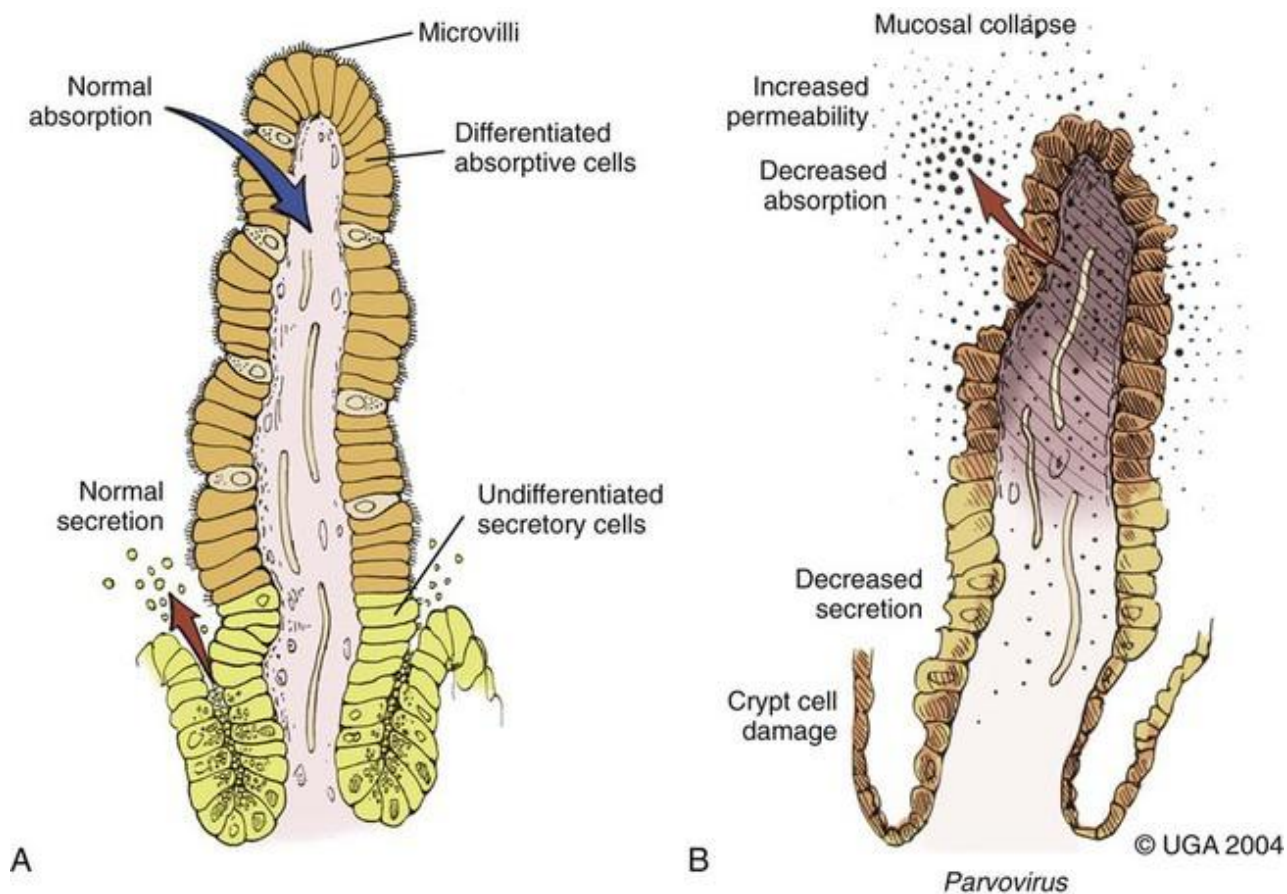


Рис. 18. А. Нормальна кишкова ворсинка, яка демонструє клітинну диференціацію вздовж ворсинки. Б. Заражена парвовірусом ворсинка, яка демонструє колапс та некроз кишкової ворсинки. (Art by Dan Beisel and Kip Carter © 2004 University of Georgia Research Foundation Inc.)

У гіперплазованому епітелії крипт виявляють високий мітотичний індекс. Ймовірно, в епітелії крипт слизової тонкого кишечника з високою мітотичною активністю клітин створюються благоприємні умови для реплікації ДНК-геному парвовірусу собак, що відрізняє його від інших ентеропатогенних вірусів, які уражують епітелій [11].

Як результат, нормальна циркуляція клітин (зазвичай від 1 до 3 днів в тонкому кишечнику) порушується, і ворсинки вкорочуються. CPV також знищує мітотично активних попередників циркулюючих лейкоцитів і лімфоїдних клітин. Тому за важких інфекцій результатами часто є нейтропенія та лімфопенія. Вторинні бактеріальні інфекції грамнегативною та анаеробною мікрофлорою спричиняють додаткові ускладнення, пов'язані з ураженням кишечника, бактеріємією й ендотоксемією та дисемінованою внутрішньосудинною коагуляцією [60].

Патогенез парвовірусної інфекції в собак схожий з інфекцією, викликаної вірусом панлейкопенії котячих у котів, проте відрізняється захворювання відсутністю гіпоплазії /атрофії мозочка та виникненням міокардиту в цуценят. Парвовірусна інфекція міокарда може статися через швидке розмноження міоцитів, яке відбувається в першій тиждень після народження [104].

З моменту першого розповсюдження пандемії CPV-2 наприкінці 1970-х років, міокардит був поширеним, оскільки були відсутні пасивно набуті материнські антитіла. Після цього спалаху більшість сук були вакциновані або піддані впливу штамів CPV і виробили сильну гуморальну імунну відповідь; отже, високий титр MDA у новонароджених цуценят запобігає неонатальному інфікуванню вірусом у ранньому періоді життя, коли відбувається реплікація клітин міокарда (завершується протягом перших 2 тижнів життя), тому міокардит зараз є надзвичайно рідкісним проявом CPV інфекції, вважають [60, 82]. Міокардит все ще час від часу виникає в цуценят, яких не достатньо годують або які народжуються ізольованими невакцинованими суками. Міокардит, з ентеритом або без нього, був пов'язаний з природними інфекціями CPV-2a та -2b у віці 6-14 тижнів у собак з Кореї [60].

Тим не менш, інфекція призводить до некрозу міокарда та його запалення в уражених цуценят, що, в свою чергу, призводить до набряку легенів та/або венозного застою в печінці через гостру серцеву недостатність. Ексцентрична гіпертрофія (дилатаційна кардіоміопатія) розвивається у цуценят, які виживають деякий час, із супутнім лімфоцитарним міокардитом і фіброзом міокарда [104]. Деякі цуценята можуть померти через хронічну декомпенсаторну лівосторонню серцеву недостатність через кілька тижнів або місяців після того, як частина інших цуценят раптово загинули від гострого міокардиту. Саме легенева гіпертензія та дилатація міокарда з рубцюванням часто розглядаються як причина уповільненої смерті [96].

У новонароджених цуценят, експериментально інфікованих CPV-2, продемонстровано послідовне прогресування некрозу кардіоміоцитів та їх втрату з подальшим запаленням і фіброзом, що співпадає із зникненням вірусних включень й антигену. Смерть, пов'язана з прогресуючим пошкодженням серця і серцевою недостатністю, може бути відкладена на декілька місяців після зараження варіабельним лімфоцитарним міокардитом та інтерстиціальним або замісним фіброзом, який спостерігається у старших цуценят (7–15 тижнів), що пережили гостру інфекцію [53].

Вік CPV-2-позитивних собак за результатами досліджень J. Ford та співав. (2017) говорить про розширене вікно сприйнятливості серця до CPV-2. Парвовіруси потребують механізму мітотично активних клітин S-фази для вірусної реплікації; таким чином, сприйнятливість серця до CPV може бути пов'язана з початковою високою частотою синтезу ДНК кардіоміоцитів у новонароджених тварин і подальшим віковим зниженням у постнатальному житті. Вірусна мРНК VP2 та ISH сигнал (гібридизація *in situ*) був найбільш поширеним у молодших собак (21–56 днів), але вірусна мРНК міокарда була рясною у деяких старших цуценят віком до 84 днів [53].

Дослідження росту міокарда в собак показали умови, що сприяють реплікації CPV-2 протягом усього неонатального періоду до відлучення. Однак існує значна мінливість росту в різних собак, залежно від породи та інших



факторів, які можуть впливати на розвиток серця та сприйнятливість до PV міокардиту, зазначають [53].

Також автори виявили собак з важким фіброзом міокарда та життєздатним вірусом (шляхом виявлення вірусної мРНК) і рідкою парвовірусною ДНК, виявленою ISH, що дозволяє припустити пошкодження міокарда й замісний фіброз, пов'язаний з попередньою інфекцією PV. Цей зв'язок між виявленням PV і важким фіброзом серця доповнює наше сучасне розуміння патогенезу CPV [53].

Результати досліджень J. Ford та співав. (2017) архівів патології 2007–2015 років співпадають з гіпотезою, що CPV-2 інфекція часто асоціюється з міокардитом і фіброзом міокарда у собак молодших за 2 роки. За результатами дослідження авторами було встановлено статистично значимий зв'язок між наявністю уражень міокарда та ДНК CPV-2 [53].

Крім того, автори виявили парвовірусний сигнал у кардіоміоцитах у тих собак із CPV-2 ентеритом, у яких раніше не було виявлено міокардіальної інфекції. Кишкова й міокардіальна інфекції зазвичай не виявляються одночасно в природно чи експериментально заражених тварин або в приплоду, хоча вірус, виділений з тканин міокарда, може викликати ентерит експериментально. Дані авторів можуть вказувати на те, що субклінічна інфекція міокарда PV (відносно кишкової хвороби) може пошкодити міокард і сприяти розвитку серцевих захворювань [53].

D. Novosel та співав. (2019) вдалося послідовно ідентифікувати наявність CPV2с в гліальних клітинах та яєчниках. Як повідомлялося раніше, проліферація гліальних клітин була пов'язана з нейронофагією (дегенеративний або мертвий нейрон поглинається мікрогліоцитами). Ця знахідка суттєво контрастує з сучасними знаннями, що свідчать про те, що CPV2 має лише тропізм для високо мітотично активних тканин, тоді як нейрони не реплікуються і походять із стовбурових клітин [98].

На відміну від них, гліальні клітини здатні до мітозу. Астроцити – це гліальні клітини у формі зірки, за якими також спостерігалось перетворення в

нейрони завдяки плюрипотентності стовбурових клітин. IS PCR виявила, що CPV2 присутній як в клітинах глії, так і в нейронах; при цьому, ймовірно, переважно інфіковані гліальні клітини, ніж нейрони [98].

Також є повідомлення, що CPV може бути причиною первинного неврологічного захворювання, яке частіше виникає внаслідок крововиливу в центральній нервовій системі (ЦНС) через дисеміновану внутрішньосудинну коагуляцію або через гіпоглікемію під час хвороби, сепсис або кислотно-лужні електролітні порушення [60].

Виражена гіпоплазія мозочка, яка часто з'являється в кошенят, пренатально або неонатально інфікуваних FPV, не часто асоціювалася з CPV інфекцією. ДНК CPV було ампліфіковано за допомогою ПЛР з тканини мозку двох собак з гіпоплазією мозочка, але час впливу CPV при цьому не згадувався. CPV було виявлено імуногістохімією та гібридизацією *in situ* при ураженнях ЦНС інбредних цуценят із лейкоенцефалопатією. Імуногістохімічно CPV був ідентифікований у багатьох типах клітин (включаючи нейрони) в ЦНС цуценят із генералізованим тремором та дисметричною ходою тазових кінцівок [60].

Був виявлений слабкий або середнього ступеня лімфогістіоцитарний менінгіт або лейкоенцефаліт, і в одному випадку спостерігалася вакуолізація мозочка та білої речовини головного мозку. Імуногістохімія не змогла визначити антигени CPV-2 у мозку собак із ознаками парвовірусного ентериту та відсутністю клінічних проявів ЦНС, але із легкими гістопатологічними нейродегенеративними змінами, зазначають автори.

Натомість, ДНК і транспортна РНК (тРНК) CPV були виявлені, навіть у високих титрах, в мозку собак без неврологічних ознак, що свідчить про активну реплікацію вірусу в нервових тканинах. Крім того, тими ж дослідниками були виявлені послідовності CPV-2 в мізку kota; однак ПЛР-негативні контролю не були включені, щоб виключити можливість лабораторної контамінації оброблених зразків, і обґрунтувати подальше дослідження [60].

CPV2 також був ідентифікований у макрофагах жовтого тіла та в графових фолікулах. Це спостереження узгоджується з відомим тропізмом

CPV2 щодо лінії клітин моноцитів/макрофагів. Жовте тіло є особливим типом рубця, і в процесі загоєння гранульоматозна тканина поступово заміщує графові фолікули, які овулюють і, як наслідок, вона, як очікується, буде заселена макрофагами. Membrana granulosa складається з гранульозних клітин, які є соматичними клітинами і є мітотично активними. Як зазначають автори, потрібна подальша робота, щоб підтвердити, чи справді це нове спостереження пов'язане лише із варіантом CPV2c [98].

Отже, крім присутності в крові та фекаліях під час активної інфекції, парвовіруси зберігаються в мононуклеарних клітинах периферичної крові або тканинах після припинення виділення вірусу з фекаліями. Це дозволяє використовувати зразки тканин для виявлення як активних, так і завершених інфекцій у безсимптомних господарів, які більше не виділяють вірус і, ймовірно, є прихованими носіями, як у випадку парвовірусів в людини [77].

Щодо тривалих наслідків CPV інфекції інформація трапляється поки що рідко, є лише деякі дослідження з ветеринарної медицини, які стосуються довгострокових наслідків гострих кишкових порушень в цілому [79]. Собаки, які перенесли CPV інфекцію, імовірно, страждають від харчової діареї, яка включає як імунологічні (харчові алергії), так і неімунологічні (харчові непереносимості) причини [79].

Потенційними причинами, через які можуть виникнути хронічні шлунково-кишкові захворювання після зараження CPV, є сама CPV інфекція та лікування парвовірусного ентериту антибіотиками. Оскільки парвовіруси потребують клітин з високою швидкістю поділу, вони головним чином, розмножуються в епітелії крипт кишечника та лімфоїдних тканинах, що призводить до сильного руйнування кишкових крипт і зменшення асоційованих з кишечником лімфоцитів з подальшим руйнуванням кишкового бар'єру. Знищений кишковий бар'єр не тільки дає можливість бактеріям потрапляти в кров, але й перешкоджає фізіологічному розвитку пероральної толерантності, що дозволяє проникати макромолекулам [79].

Пероральна толерантність характеризується відсутністю чутливості імунної системи до певних антигенів, викликаній попереднім пероральним введенням цих білків. Постулатом є те, що порушення оральної толерантності може призвести до підвищеної чутливості до їжі, і це може бути одним з головних механізмів розвитку хронічної діареї у собак після CPV інфекції. Іншим потенційним впливом є розвиток аутоімунітету після інфекції, оскільки було показано, що приблизно у 10% пацієнтів, які страждають на гострий самообмежуючий інфекційний гастроентерит, розвиваються хронічні ознаки синдрому роздратованого кишечника з переважанням діареї внаслідок розвитку аутоантитіл проти антигену кишкової тканини [79].

Крім того, гостра діарея сама по собі, а також антибіотики, необхідні для стандартної терапії CPV інфекції, викликають глибоку зміну мікробіому кишечника [61].

Антимікробні препарати мають не лише значний короточасний вплив на мікробіом, але навіть довгостроковий ефект у деяких особин. Відомо, що в людей введення антибіотиків у ранньому віці та пов'язані з цим зміни мікробіоти збільшують ризик виникнення алергії, астми, ожиріння у більш пізньому віці. Схоже, перші шість місяців життя - це «критичне вікно», під час якого зміна мікробіоти може викликати імунологічні явища, що сприяють алергічній сенсibiliзації. Руйнування епітеліального бар'єру та зміна взаємодії між мікробами-резидентами та слизовою оболонкою дуже ймовірно відіграють ключову роль у ініціації та патогенезі хронічної діареї у собак після CPV інфекції, особливо в ранньому віці, наголошують [79].

У дослідженні, проведеному Е. Kilian та співав. (2018), довгострокових проблем із серцем виявлено не було, хоча відомо, що зараження CPV може завдати шкоди міокарду та призвести до структурних змін тканини міокарда. Тому цуценята, що пережили гостре пошкодження міокарда, гинуть протягом кількох тижнів – місяців не пізніше. Відсутність довготривалих серцевих ефектів може бути пояснена тим, що рання CPV інфекція стала дуже рідкісною, оскільки більшість дорослих сук вакциновані і, отже, мають антитіла до CPV,

що надають достатньо концентрації материнських антитіл у цуценят, вважають автори [116].

Управління та контроль собачого ентериту є достатньо важкими. Окрім вірусних збудників, існують й інші важливі етіологічні причини ентериту, такі як бактерії та паразити. Оскільки CPV розмножується лише в клітинах, що діляться, будь-який агент (паразитарний, бактеріальний або вірус), який викликає руйнування ворсинки, стимулюючи мітоз в тканинах кишечника, може полегшити розмноження CPV і, як наслідок, спричинити більш серйозне захворювання [28].

Визнано, що деякі кишкові паразити такі, як *Toxocara canis*, *Ancylostoma caninum*, *Giardia duodenalis* і кокцидії, є клінічно важливою причиною шлунково-кишкових хвороб у собак, особливо у цуценят. Описано декілька випадків, що підтверджують зараження *Cryptosporidium parvum* у собак, ймовірно, через те, що інфекція є субклінічною у більшості індивідуумів, але одночасні інфекції з вірусом, які викликають важкі кишкові захворювання вже описані, констатують автори. Можлива також конкуруюча вірусна інфекція така, як чума собак [60].

Тому важливо пам'ятати, що, незважаючи на агресію, що існує у взаємодії паразит-господар, паразитарне навантаження та чутливість господаря є визначальними елементами клінічної еволюції інфекції і що вони є індивідуальними зазначають [28].

Крім того, CPV-2 є найпоширенішим збудником за асоційованих інфекцій за участі двох збудників, він був виявлений разом з альфа-токсином *Clostridium perfringens* (CPA), *Cryptosporidium* spp. або лямбліями *Giardia* spp. [56], що може бути, в тому числі, спричинено значною контамінацією доквілля або імуносупресією в собак [38].

## Клінічні ознаки парвовірозів в собак

Інкубаційний період оригінальних польових штамів CPV-2 становив 7-14 днів [60, 80]; експериментально період інкубації становив 4 - 5 днів. З польовими штамми CPV-2a, -2b та -2c інкубаційний період може бути коротким від 4 до 6 днів [60]. За результатами F. Jiang (2018), після інкубаційного періоду 3–7 днів захворювання вже може характеризуватися або ентеритом, або міокардитом [71].

Виявлено виділення CPV-2 з фекаліями до 45 днів в експериментально і 54 днів у природно заражених собак. Період виділення також може потенційно корелювати з тяжкістю клінічного стану тварин, зазначають [80].

При виникненні захворювання клінічна хвороба є найбільш важкою у молодих цуценят, які швидко ростуть, і в яких присутні кишкові гельмінти, найпростіші та деякі кишкові бактерії, такі як *Clostridium perfringens*, *Campylobacter* spp. й *Salmonella* spp. У сприйнятливих тварин частота важких захворювань і смерті може бути дуже високою [60].

Реплікація вірусу в кишечнику вбиває ембріональні епітеліальні клітини кишкових залоз, що призводить до десквамації епітелію, вкорочення ворсинок, блювоти, геморагічної діареї, лихоманки, зневоднення, високого ступеня депресії, шоку і навіть смерті, які є типовими симптомами кишкової форми, тоді як міокардит може спостерігатися у цуценят віком 4 - 6 тижнів, часто без симптомів або лише з легкою діареєю, скавчанням, ціанозом слизових оболонок, утрудненим диханням, швидким і слабким пульсом і часто протягом декількох годин раптовою смертю, яка, ймовірно, обумовлена гострою дихальною недостатністю [71, 79].

Найбільш характерна клінічна форма, індукована CPV представлена геморагічним ентеритом, ступінь якого часто залежить від титрів MDA інфікованого цуценяти в момент зараження. Клінічні ознаки спостерігаються за інкубаційного періоду 3-7 днів і включають анорексію, депресію, блювоту і слизовий або кривавий пронос, часто зневоднення і лихоманку [43].

Собачий парвовірус 2 є причиною кишкового синдрому, аналогічного панлейкопенії котячих, хоча лейкопенія часто буває менш вираженою у собак. Крім того, кишкові крововиливи із сильною кривавою діареєю є більш характерними для парвовірозу собак, ніж для котячої панлейкопенії [80, 104].

Отже, найпоширенішими клінічними ознаками CPV інфекції є гостра блювота, нездужання, біль у животі, анорексія та лихоманка, до яких через 12–48 годин приєднується діарея [80, 82, 104]. За результатами досліджень М. М. Hasan та співав. (2016), в позитивних щодо CPV інфекції собак присутні у 90,4% кривава діарея, у 94,5% блювота, а також у 85,71% тяжка, у 10,0% середньої тяжкості, у 7,6% легка дегідратація [62]. Фекалії часто просочені кров'ю або яскраво геморагічні і залишаються рідкими до одужання або смерті [80, 104]. Виходячи з клінічних ознак, неможливо розрізнити послідовності варіантів CPV. Хоча є припущення, що CPV-2c (426Glu) може спричинити більш серйозні клінічні ознаки та смертність, особливо у дорослих собак, ніж інші штами, інші автори описують менш важкі захворювання та нижчі показники смертності у собак, інфікованих цим вірусом [88].

Натомість С. N.Lin та S. Y. Chiang (2016) зазначають, що CPV-2c виявляє майже ті ж клінічні ознаки, що і CPV-2a та CPV-2b, такі як анорексія, блювання, гострий гастроентерит і геморагічна діарея. Однак, інфекція CPV-2c свідчить про більш важке захворювання, викликане цим варіантом [80].

Вимірювання титру антитіл у невакцинованих собак свідчить про те, що у багатьох собак спостерігається безсимптомна парвовірусна інфекція або вони мають лише легкі ознаки. У легких випадках, особливо у дорослих собак, діарея може не спостерігатися. Про пізню появу чи відсутність діареї слід пам'ятати, розглядаючи диференціальний діагноз для собаки з блювотою. Блювота може бути надмірною і може призвести до вторинного езофагіту. Руйнування вірусами кишкових крипт призводить до кишкової кровотечі і геморагічної діареї. А кишкова патологія в поєднанні з нейтропенією робить заражених цуценят вразливими до транслокації бактерій і ендотоксину [82].

Міокардит зазвичай виникає в перші 4 тижні або інфікування відбувається внутрішньоутробно, що може призвести до раптової смерті або хронічної серцевої недостатності. Гіпоплазія мозочка рідко повідомлялася в собак за внутрішньоутробного інфікування [80].

Отже, інфекція CPV була пов'язана з трьома основними тканинами - шлунково-кишковим трактом, кістковим мозком і міокардом - але шкіра та нервова тканина також можуть бути ураженими. Крім того, й інші клінічні ускладнення можуть виникнути внаслідок вторинної інфекції або тромбозу. У клінічній реакції собак на кишкову CPV інфекцію виявлена суттєва різниця, починаючи від безсимптомної інфекції і закінчуючи гострою смертельною хворобою. Безсимптомна або субклінічна інфекція трапляється у більшості собак, переважно в цуценят із проміжними титрами MDA, які можуть захистити від хвороб, але не від зараження [60].

CPV ентерит може швидко прогресувати, особливо з новими штамми (а, б, с) CPV-2. Блювота часто буває сильною і супроводжується діареєю, анорексією та швидким початком зневоднення. Фекалії стають жовто-сірими з прожилками або темніють через кров. Підвищується ректальна температура (від 40° до 41° C) та може бути присутня лейкопенія (переважно лімфопенія), особливо у важких випадках. Загальна кількість лейкоцитів може бути навіть у межах референтних діапазонів через супутню вірус-індуковану лімфопенію та нейтрофілію внаслідок інфекцій умовно-патогенними бактеріями. Ті, у кого розвивається системний запальний синдром, мають більший ризик смертності. Смерть може настати вже через 2 дні після початку хвороби і часто пов'язана з грамнегативним сепсисом або дисемінованою внутрішньосудинною коагуляцією або обома одночасно [60, 80].

Собаки, що мають природні CPV інфекції, мають клінічні й лабораторні ознаки гіперкоагуляції. У них може розвинути тромбоз або флебіт через катетери або вісцеральні тромби [60].

За результатами досліджень P.S.B. Oliveira та співав. (2018) всі зареєстровані випадки представлені шлунково-кишковими захворюваннями,



при яких діарея була найбільш частою ознакою. Взагалі діарея варіювалася від водянистої до пастоподібної і в деяких випадках була геморагічною. Фекалії часто були червонуватого та/або жовтуватого кольору, але зрідка світло-коричневого, оранжево-коричневого та коричневого [102].

Незважаючи на те, що діарея, як маніфестуюча ознака парвовірусного ентериту, була основною клінічною ознакою в уражених собак, лише у небагатьох тварин виявлена геморагічна діарея, як типовий прояв у собак інфікованих CPV-2a та 2b, зазначають автори. В уражених собак виявляли від водянистої до пастоподібної діарею, а фекалії часто були червонуватого та/або жовтуватого кольору, але зрідка світло-коричневого, оранжево-коричневого та коричневого. Так само геморагічну діарею не спостерігали серед собак, природно заражених CPV-2c в Італії [43].

Слід відмітити, що нетиповий колір фекалій у багатьох описаних випадках може спонукати клініцистів розглянути інші агенти, такі як *Giardia sp.* або *Cryptosporidium sp.*, зауважують [102].

Іншими клінічними ознаками, які спостерігалися в інфікованих тварин, були блювота, відсутність апетиту/анорексія та прострація/апатія [102]. Але ці клінічні ознаки поширені у заражених CPV-2 собак незалежно від варіанту вірусу [38, 60]. Три собаки мали неврологічні ознаки, такі як судоми. Захворювання виникло в собак різного віку, проте більшість тварин було молодше одного року (17/24), а чотири - старше двох років. Цікаво, що дві дорослі тварини мали повний протокол вакцинації полівалентними вакцинами; інші десять отримали принаймні одну дозу вакцини. Більшість собак, включених до цього дослідження, загинули (22/24) [102].

У деяких уражених тварин розвинулося важке системне захворювання, що супроводжувалося респіраторним дистрессиндромом, застійною гіперемією та набряком легень, альвеолярними та бронхіальними крововиливами, а іноді й судомами. Насправді, деякі власники описали судоми та дихальний дистрес, як одну з головних скарг, поряд із діареєю. Ці явища можуть бути пов'язані з

гіповолемічним, ендотоксичним і септицемічним шоком, проте вони, здається, не є характерними для інфікованих CPV-2c собак, зауважують автори.

Ці ознаки спостерігалися також при серцевому синдромі або міокардиті, пов'язаному з парвовірусною інфекцією цуценят, але вони рідкісні у собак, які мають геморагічний гастроентерит, зазначають автори. У деяких тварин ( $n = 7$ ) розвинулася тяжка лейкопенія. Масивна реплікація вірусу в лейкоцитах часто призводить до лізису клітин і відповідно до гострої лімфопенії [102].

Лейкопенія, обумовлена нейтропенією та/або лімфопенією, є вираженою гематологічною патологією за собачого ПВЕ через руйнування попередників кісткового мозку, виснаження лімфоїдних тканин і масивне запалення кишкового тракту. Анемія, тромбоцитопенія або тромбоцитоз, панцитопенія, нейтрофільний лейкоцитоз і моноцитоз також можуть відбуватися [74, 80].

Нейтропенія, яка часто виникає після парвовірусної інфекції у собак може мати декілька різних причин. Наприклад, собачий парвовірус має схильність до клітин з швидким поділом, що робить пул попередників гранулоцитів у кістковому мозку головною мішенню для руйнування. Крім того, втрата нейтрофілів може статися через пошкоджений шлунково-кишковий тракт [49].

Прогностична значимість загального або диференціального підрахунку лейкоцитів при надходженні або з часом за ПВЕ була оцінена раніше. Відсутність значної лейкопенії ( $\geq 4\ 500/\text{мкл}$ ) або лімфопенії ( $\geq 1000/\text{мкл}$ ) за 24 години після діагностики мала 100% позитивне прогнозоване значення для виживання [94].

Таким чином, неспецифічні порушення біохімії сироватки послідовно включають гіпопротеїнемію, гіпоальбумінемію, гіпоглікемію (або легку до середньої тяжкості гіперглікемію), що відображає взаємозв'язок між важким недоїданням, септицемією та/або спричиненою стресом активацією катехоламінів, гіпокальціємією та електролітні порушення такі, як гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпохлоремія та гіпомагnezіємія [74]. Також можуть виникати преренальна азотемія, тоді як рідше ураження печінки, індуковане

гіперфузією, що може позначатися посиленням активності ферментів печінки або гіпербілірубінемією.

Дослідження, проведене I. Kalli та співав. (2010), в лікарні показало, що у 50% собак з ПВЕ виявлено легкий гострий панкреатит (вказується на підвищення концентрації в сироватці крові собак імунореактивної панкреатичної ліпази), що не впливало негативно на тривалість госпіталізації чи кінцевий результат [74]. Авторами було встановлено, що гіпоальбумінемія при вступі суттєво пов'язана із тривалим часом госпіталізації.

Так само високі концентрації в сироватці крові кортизолу та низькі концентрації тироксину через 24 та 48 годин після госпіталізації були пов'язані зі смертністю у собак з парвовірусною діареєю [111]. Кардіальний тропонін I є плазмовим маркером пошкодження міокарда. Він використовувався для виявлення ураження серця після травматичних або інфекційних захворювань у собак. Собаки віком від 6 місяців до 4 років, які страждають парвовірусною інфекцією, не мали підвищеного рівня. Це говорить про те, що пошкодження міокарда обмежується дуже маленькими цуценятами. Індекси окислювального стресу еритроцитів були значно вищими у собак з гастроентеритом і CPV-позитивними за результатами ПЦР зразками фекалій, ніж у пацієнтів з негативними результатами [60].

Відхилення від норми за результатами коагуляційних тестів можуть включати: подовження активованого часткового тромбoplastинового часу, збільшення амплітуди тромбоеластограми та зниження активності антитромбіну III. У собак з парвовірусним ентеритом рівень загального холестерину в крові та ліпопротеїдів з високою щільністю знижувався, а рівень тригліцеридів збільшувався, в той час як підвищення рівня холестерину було пропорційним тяжкості захворювання [60].

Є дослідження, яке свідчить про те, що гіпохолестеринемія може свідчити про збільшення ступеня тяжкості захворювання та прогнозування уражених собак [94]. Нещодавно було розглянуто ефективність неінвазивних маркерів, таких як білки гострої фази, для визначення ступеня тяжкості та

прогнозу ПВЕ. Хоча було виявлено, що С-реактивний білок (CRP), гаптоглобін та церулоплазмін значно збільшуються, а концентрація альбуміну знижується при надходженні у собак із ПВЕ, лише CRP асоціюється з тяжкістю та наслідком захворювання (виживання чи загибель) [94].

Бактерії з ШКТ або екзогенного походження були виділені з внутрішньовенних катетерів, видалених у собак, які лікуються при підозрі на парвовірусні інфекції. Більшість цих організмів були грамнегативного типу (*Serratia*, *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Klebsiella* та *Escherichia*). Більшість організмів були стійкими до пеніцилінів, цефалоспоринів першого покоління та макролідів, одночасно сприйнятливі до аміноглікозидів, хінолонів, хлорамфеніколу, потенційованих сульфонамідів і клавуланат-потенційованих пеніцилінів. Незважаючи на позитивні результати щодо культур бактерій наконечників катетера, в жодної з собак не спостерігалися системних клінічних ознак інфекції, і лише в однієї розвинувся місцевий флебіт [60].

Безсимптомна інфекція сечовивідних шляхів була виявлена приблизно у 25% цуценят після CPV ентериту. Цю схильність пояснювали нейтропенією у зв'язку з забрудненням фекаліями зовнішніх статевих органів. Нелікована субклінічна інфекція сечовивідних шляхів може призвести до хронічної сечової інфекції як небажаного наслідку [60].

Синдром міокардиту, який є наслідком зараження на першому тижні життя, зазвичай проявляється гострою серцевою недостатністю та раптовою смертю у цуценят, часто без попередніх клінічних ознак. У малюків, які переживають гостру травму міокарда, згодом може розвинутися кардіоміопатія у віці від 4 тижнів до 8 тижнів. Цей синдром був відносно поширеним, коли вірус вперше з'явився, але зараз є рідкісним внаслідок широко розповсюдженого імунітету в племінних сук, який захищає більшість цуценят протягом сприйнятливого періоду [104].

CPV міокардит може розвинутися через інфекцію пренатально або у цуценят молодше 6 тижнів. Зазвичай уражаються всі цуценята в посліді. Цуценята з CPV міокардитом часто гинуть, або вони гинуть після короткого

епізоду задишки, плачу та рвоти. Ознаки серцевої дисфункції можуть передувати ентеральній формі захворювання або можуть виникнути раптово, без явного попереднього захворювання. Спектр серцевої хвороби в окремих особин широкий і може включати наступне: гостру діарею та смерть, без серцевих ознак; діарея та очевидне одужання з наступною смертю, яка настає через тижні чи місяці внаслідок хронічної серцевої недостатності; або раптовий початок хронічної серцевої недостатності, що виникає в явно нормальних цуценят у віці від 6 тижнів до 6 місяців [60].

Отже, вираженість клінічних симптомів залежить від таких факторів, як штам вірусу, імунітет господаря та наявність коінфекції з іншими збудниками. У багатьох природньо або експериментально інфікованих собак ніколи не виникає явних клінічних симптомів, особливо коли в собак високий рівень антитіл, отриманих від матері (MDAs) [80].

### **Патоморфологія парвовірусної інфекції собак**

Патологічні зміни, спричинені CPV, відображають потребу вірусу в поділі клітин. Макроскопічні ураження за CPV-інфекції дуже мінливі та відносно неспецифічні. За кишкової форми хвороби ураження можуть розподілятися сегментарно в шлунково-кишковому тракті [96].

Ще в ранніх дослідженнях повідомлялося, що собаки з парвовірусною симптоматикою були зневодненими і худими. Серозна оболонка всієї тонкої кишки була застійно гіперемійована, що було найбільш помітно в дистальній частині порожньої та клубовій кишках. Просвіт кишечника зазвичай був порожнім або містив невелику кількість червонуватої рідини. Брижові лімфатичні вузли були геморагічними. Тимус помітно атрофувався [85].

Ранні ураження найбільш виражені в дистальній частині дванадцятипалої кишки; пізніше сильно уражається порожня кишка. Кишкова стінка, як правило, потовщена і сегментарно знебарвлена, серозна оболонка шорстка з накладанням фібрину; в просвіті спостерігається оголення слизової оболонки

кишечника і наявність темного, іноді кривавого, водянистого матеріалу в шлунку та кишечнику. У легких випадках ураження нелегко відрізнити від неспецифічного ентериту [60].

Натомість в роботі S. Nandi та M. Kumar (2010) зазначено, що уражаються, зазвичай, порожня і клубова кишки, але не дванадцятипала і товста. Уражені сегменти можуть бути дещо в'ялими із субсерозними крововиливами або застійними. Просвіт кишечника часто порожній, але може містити водянистий вміст. Поверхня слизової часто застійна, але позбавлена ексудату. Брижові лімфатичні вузли часто збільшені і набряклі. Мультифокальні петехіальні крововиливи часто спостерігаються в кірковій речовині уражених лімфатичних вузлів під час гострої стадії захворювання, також часто виявляється лейкопенія. Некроз і атрофія кіркової речовини тимусу - часті знахідки в молодих собак [96].

За результатами досліджень P.S.B. Oliveira та співав. (2018), важливою патологічною ознакою у інфікованих CPV-2c собак було значне поширення уражень в тонкому кишечнику. Більшість тварин (8/20), які були піддані патологоанатомічному розтину, мали ураження у двох кишках (дванадцятипалій і порожній; або порожній та клубовій) або по всій довжині тонкого відділу кишечника. Ці результати так чи інакше відрізняються від більшості випадків класичного парвовірусного ентериту за CPV-2a та CPV-2-b, коли загальною картиною є сегментарний ентерит, зауважують автори. Під час розтину найбільш частими макроскопічними ознаками були гіперемія та крововиливи серозної оболонки тонкого кишечника, дифузна або сегментарна зернистість серозної оболонки, зернистість та атрофія слизової оболонки. У деяких собак були обширні ураження, що охоплювали всі сегменти тонкої кишки. Колір вмісту кишечника коливався від жовтуватого до червонуватого або коричневого. Набряк легень також був частою макроскопічною ознакою (7/20) [102].

Ураження спостерігалися і в інших системах органів. Часто спостерігалися застійна гіперемія в легенях, альвеолярний набряк і наявність

помірного змішаного запального інфільтрату (7/20). Мигдалики були збільшені і набрякли. У однієї собаки був некротизуючий гепатит [102].

Використовуючи непряме флуоресцентне тестування на антитіла, антиген у собак із летальним CPV-ентеритом можна виявити в дорсальній частині язика (96,3%), глотці (81%), стравоході (50%), вентральній частині язика (20,4%), пластинці носа ( 5,6%), слизовій оболонці тонкої кишки (85,2%), кістковому мозку (81,6%), селезінці (79,6%), тимусі (66,7%), брижових лімфовузлах (50,4%), мигдаликах (58,5%) та міокарді (1,9%) [60].

Гібридизація *in situ* або кількісні методи ПЛР можуть бути цінними специфічними інструментами для ідентифікації вірусів у тканинних зразках. Вірус може бути виявлений з більшою поширеністю в язиці порівняно з іншими тканинами, коли відбувається автоліз або заморожування та розморожування перед розтином. Кількісна ПЛР в природно заражених собак показала подібний розподіл вірусних штамів серед тканин з найвищими концентраціями вірусу в лімфоїдній тканині, проміжними рівнями в нервовій тканині та найнижчим рівнем в сечовому міхурі, констатують автори.

Мікроскопічні ураження, пов'язані з CPV-інфекцією, спочатку обмежуються ділянками популяції клітин, які діляться. За кишкової форми захворювання ранні ураження представлені некрозом клітин епітелію крипт. Просвіти крипт часто розширені, вистелені ослабленим епітелієм і заповнені некротичним детритом. У інтактних клітинах епітелію крипт можуть іноді виявлятися внутрішньоядерні еозинофільні тільця-включення [60, 96].

У більшості симптоматичних собак ураження були найбільш важкими в клубовій та дванадцятипалій кишках. Однак у собаки, яка загинула, ураження мали рівномірний ступінь тяжкості по всій довжині тонкого кишечника і склалися з майже повної втрати кишкових залоз із повним розпадом ворсинок вище них. У цих собак були виявлені також ураження товстої кишки, але вони були легшими, ніж ураження в тонкому кишечнику [85].

Ворсинки вкорочуються або зліпаються, через відсутність заміщення епітелію зрілими клітинами крипт, що призводить до колапсу власної

пластинки слизової оболонки [60, 96, 102], а також атрофії ворсинок, плоскоклітинної метаплазії та синцитію епітелію в криптах [102].

Втрата травного епітелію та поглинаючої поверхні, імовірно, призводить до діареї, спричиненої спільним ефектом порушення травлення та всмоктування. Смерть може настати внаслідок зневоднення, порушення електролітного балансу, ендотоксичного шоку або вторинної септицемії [96].

За даними D. Novosel та співав. (2019), гістопатологічні зміни, що спостерігались у зрізах після фарбування гематоксиліном і еозином, також проявлялися некротичними та геморагічними ентеритами з розширеними криптами, часто пов'язаними з регенерацією епітелію. Автори виявляли вкорочені та зрощені кишкові ворсинки, виснаження лімфоїдної тканини в лімфатичних вузлах, селезінці та мигдалинах [98].

У деяких собак ( $n = 3$ ), P.S.B. Oliveira та співав. (2018) виявляли фібринозні бляшки з агрегатами бактерій у тонкому кишечнику [102]. Ці ураження виникають внаслідок інтенсивної реплікації вірусу в клітинах крипт і відповідної спроби регенерації кишкового епітелію, зазначають автори. Некроз крипт та атрофія ворсинок у поєднанні з нейтропенією внаслідок аплазії кісткового мозку сприяє бактеріальній інвазії та септицемії, як наслідок, може призвести до дегідратації, ендотоксичного та/або гіповолемічного шоку [102].

S. Nandi та M. Kumar (2010) також повідомляли про регенерацію епітеліальних клітин кишечника навіть у летальних випадках. Решта кишкових крипт видовжені і вистелені гіперпластичним епітелієм з високим мітотичним індексом. Укорочені ворсинки вкриті незрілими епітеліальними клітинами, а сусідні ворсинки часто зливаються [96].

Важливою патологічною ознакою, яка спостерігається у інфікованих парвовірусом собак, є виснаження плямок Пейєра, що відображає початкову реплікацію вірусу в лімфоїдних тканинах з подальшим поширенням на епітелій крипт [60, 96, 102]. Таке ураження спостерігалось у деяких інфікованих CPV-2с собак, пов'язане (або ні) із збільшенням і набряком лімфоїдних органів, зазначають [102]. Крім того, некроз та виснаження дрібних лімфоцитів



спостерігається в зародкових центрах брижових лімфатичних вузлів та у вузликах селезінки на початку інфекції. У молодих собак виникає дифузний кортикальний некроз тимусу, який супроводжується втратою маси залози. Пізніше при захворюванні з'являються ознаки регенеративної лімфоїдної гіперплазії [60, 96].

У селезінці D. Novosel та співав. (2019) часто спостерігали макрофаги з золотисто-коричневим пігментом, за винятком одного зразка, де були помічені вогнища некрозу. У зразках печінки також спостерігали лімфоцитарний гепатит із сильним застоєм крові, периваскулярними лімфоцитарними муфтами та слабкою інфільтрацією всередині синусоїдальних судин. У кістковому мозку була присутня апластична панцитопенія. У міокарді спостерігалися легкі внутрішньом'язові кровотечі та міофібрилярна дегенерація. У легенях спостерігалася інтерстиціальна пневмонія з проліферацією пневмоцитів 2 типу та сильними застійними явищами, тоді як у підшлунковій залозі застійні явища були ледь помітні. Епітеліальні клітини каналців кори нирок були в стані вакуольної дегенерації. Окрім мікрогліозу виявляли апоптоз астроцитів у мозку та мозочку [98]. За даними досліджень P.S.V. Oliveira та співав. (2018) мікроскопічних змін у мозку не спостерігалось, незважаючи на те, що у трьох собак були судоми [102].

Гістологічне дослідження зазвичай є остаточним; однак специфічну ідентифікацію парвовірусу в зразках тканини можна здійснити імунофлуоресценцією або іншими імунохімічними методами [60].

За допомогою імунофлуоресцентного тестування в симптоматичних собак спостерігалася значна вірусна інфекція як лімфоїдної тканини кишечника, так і епітеліальних клітин. Флуоресцентні епітеліальні клітини крипт були виявлені як поряд з кишковими лімфоїдними вузликами, так і не пов'язаними з ними [85].

Інфіковані вірусом клітини авторами також були виявлені в гермінативних центрах, паракортикальних ділянках і медулярних канатиках лімфатичних вузлів, лімфоїдних фолікулів селезінки та кори тимусу. У межах

лімфатичних вузлів найбільша кількість флуоресцентних клітин була виявлена в корі, всередині та прилеглих до зародкових центрів зонах. Кора заглиблених і брижових лімфатичних вузлів і кора тимусу містила найбільшу кількість флуоресцентних клітин, зазначають автори.

Лімфоїдні та кишкові тканини у собак, яких розтинали через 9, 10 та 14 днів після введення вірусів, характеризувалися регенеративною активністю або відсутністю уражень. У кишечнику собак, яких розтинали через дев'ять днів після інокуляції вірусом, було виявлено лише декілька інфікованих вірусом епітеліальних клітин, а через 14 діб після інокуляції вірусу ознаки кишкової інфекції були відсутні [85].

У випадках парвовірусного міокардиту, за даними S. Nandi та M. Kumar (2010), макроскопічні зміни включають збільшення серця з помітним розширенням лівого передсердя та шлуночка. Часто присутні ознаки набряку легенів і пасивної застійної гіперемії печінки з різним ступенем асцити та плеврального випоту. Міокард шлуночків часто містить видимі білі смуги, пов'язані з наявністю клітинного інфільтрату [60, 96, 122].

Ураження міокарда представлене негнійним міокардитом з мультифокальною інфільтрацією міокарда лімфоцитами і плазматичними клітинами. Базофільні внутрішньоядерні тільця-включення спостерігалися в серцевих м'язових волокнах, а парвоподібні вірусні частинки були продемонстровані ЕМ та гібридизацією *in situ* тілець-включень [60].

S. Umar та співав. (2015) гістологічно спостерігали проліферацію сарколеми, втрату міофібрил і некроз м'язових волокон серця, внутрішньоядерні тільця-включення в епітелії кишечника і ділянки запалення [122]. Л.Є. Корнієнко та ін. (2001) у цуценят у 4–6-тижневому віці виявляли підгострий фібринозний міокардит, а в м'язових волокнах серця – внутрішньоядерні включення. У ядрах клітин серцевого м'яза під електронним мікроскопом виявляли збудника парвовірозу [11].

## Діагностика парвовірозів в собак

Раптова кривава діарея з неприємним запахом у молодій собаки (віком до 2 років) часто вважається свідченням CPV інфекції. Однак не всі собаки з кривавою діареєю (з блювотою або без неї) є інфікованими CPV, а крім того, часто CPV спричинює не геморагічну діарею. Паразитарні або ентеропатогенні бактеріальні інфекції, окремо або в поєднанні, також слід враховувати, а також інші вірусні інфекції, включаючи кишкові та пантропні коронавіруси собак (CCoV) [60].

Отже, раптовий початок кривавої діареї з неприємним запахом у молодих собак може припускати, але, безумовно, не діагностувати, зараження собачим парвовірусом [104]. Усі клінічні ознаки, характерні для CPV інфекції, рідко є присутніми одночасно. Лейкопенія, хоча виявляється не у всіх собак, зазвичай пропорційна тяжкості хвороби та стадії захворювання на момент взяття крові. Моніторинг змін лейкоцитів може давати прогностичну інформацію про ймовірний перебіг інфекції. У цуценят, які гинуть від захворювання, як правило, загальний вміст лейкоцитів дорівнює або менше 1030 клітин/мкл та стійка лімфоцитопенія, моноцитопенія та еозинопенія протягом перших 3 днів госпіталізації [60].

Для лабораторного підтвердження клінічного діагнозу CPV-2 інфекції використовують полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) в режимі реального часу на основі зонда, ПЛР в реальному часі на основі зеленого кольору SYBR, звичайній ПЛР, електронній мікроскопії (ЕМ) і методах, представлених як комерційні набори [80, 104].

Різні тести для швидкого виявлення антитіл до антигенів парвовірусної інфекції у фекаліях є комерційно доступними, що дозволяє швидко провести діагностику в клінічних умовах [110]. Як повідомляють D. Zienius та співав. (2016), швидкі тестові набори можуть виявити наявність парвовірусу, але не зможуть розрізнити виявлений тип. Для підтвердження того, чи є ізолят польовим штамом чи вакцинним, часто достатньо типувати вірус, оскільки

оригінальний вірус типу 2 вже не присутній у полі. У таких випадках ідентифікація типу 2a, 2b або 2c була б достатньою для підтвердження польової інфекції. Виробники спочатку мали змогу використовувати специфічні ПЛР-зонди для розмежування унікального генетичного відбитка вакцинного штаму та всіх інших штамів CPV, таким чином підтверджуючи, що ізолят не був вакцинним [135].

Комерційні набори тестів ELISA є у продажу для напівкількісних вимірювань IgG та IgM та для визначення адекватних титрів IgG для вакцинації. Ці тести є специфічними, але погано чутливими для виявлення CPV інфекції. За використання ELISA, період виділення вірусів з фекаліями зазвичай короткий, що відповідає першим кільком дням клінічної хвороби. З інкубаційним періодом, що становить від 4 до 6 днів, штам CPV рідко можна виявити за допомогою ELISA довше, ніж 10-12 днів після природного зараження, і виділення може бути переривчастим. Тому негативні результати протягом або після цього періоду часу не виключають можливості зараження CPV. Помилково-негативні результати, отримані методами на основі ELISA, були пов'язані з ранньою появою антитіл, які можуть ізолювати частинки CPV у просвіті кишечника, таким чином запобігаючи подальшому зв'язуванню з моноклональними антитілами, використовуваним у тесті. Немає суттєвої різниці в здатності тестів ELISA виявляти варіанти CPV-2, а CPV-2c, який нещодавно з'явився, виявляється з тією ж швидкістю, що і CPV-2a або -2b [60].

R. P. Judge (2015) також вважає, що фекальний тест ELISA є надзвичайно точним, але може дати помилкові результати в окремих випадках, наприклад: помилковий позитивний результат може бути між 5-15 днем продовж вакцинації, коли собака не має парвовірусу; помилковий негативний результат, коли собака має парвовірус, може статися, якщо фекальний зразок береться на дуже ранній стадії хвороби (в межах від одного до чотирьох днів зараження). Таким чином, помилкові негативні тести необхідно повторювати через декілька днів у осіб, підозрюваних в наявності парвовірусу на основі історії та клінічних ознак, зауважує автор [73].

Загалом, негативні результати CPV-ELISA тестування можуть бути підтверджені методами ПЛР. Позитивні результати підтверджують інфекцію або можуть бути виявлені деякими комерційними методами аналізу після введення атенуйованих живих вакцин проти CPV. На відміну від звичайних сильних позитивних результатів після природного зараження, вакцинний вірус може дати слабкий хибнопозитивний результат у собак через 4-8 днів після вакцинації [60].

Таким чином, негативний результат тесту шляхом виявлення антигенів не виключає парвовірозу як диференціального діагнозу в собаки з геморагічною діареєю, і в таких випадках слід проводити додаткові тести на основі виявлення ДНК [115].

Ретроспективна діагностика може бути проведена за допомогою серології, як правило, з використанням імуноферментного аналізу, пов'язаного із захопленням імуноглобуліну IgM та/або IgG в парних сироватках [104].

Імуноферментні аналізи (ІФА) тепер полегшують швидке виявлення вірусу, хоча виділення вірусу є тимчасовим (між 3 і 7 днями після зараження). Лабораторна діагностика парвовірусної інфекції собак також може бути проведена за допомогою гемаглютинації еритроцитів свині, кішки або мавпи резус (рН 6,5; 4 °С) вірусом, що присутній в фекальних екстрактах, а специфічність цієї гемаглютинації визначається титруванням зразків паралельно за наявності нормальної та імунної сироватки собаки. Проби фекалій у собак з гострим ентеритом можуть містити багато тисяч одиниць вірусу, що відображається дуже високими титрами вірусу [104].

Тест на аглютинацію (НА) з використанням свинячих еритроцитів був розроблений для виявлення CPV-2 у зразках фекалій і кишечника. НА із використанням свинячих або котячих еритроцитів може бути використана для виявлення CPV-2, але доведено, що вона є лише дещо чутливішою, ніж ELISA та слабо специфічна у випадку можливої присутності ізоаглютининів у зразках фекалій або інших вірусів гемаглютинації (переважно реовіруси). Більше того, цей метод вимагає постійної наявності донорів еритроцитів [60].

НА використовується для скринінгу CPV через простоту відтворення та низьку вартість. Крім того, формат 96-лункових плит дозволяє швидко обробляти багато зразків [115].

Дослідження показало погану кореляцію між НА та ПЛР, оскільки було виявлено, що зразки, які вважали НА-негативними, містять ДНК вірусу. Ця невідповідність може бути обумовлена наявністю штамів CPV, яким не вистачає активності НА, або тим, що для вироблення НА необхідні високі вірусні титри, а специфічні антитіла в просвіті кишечника часто секвеструють більшу частину CPV віріонів, таким чином запобігаючи або зменшуючи парвовірусне зв'язування з еритроцитами, зазначають автори.

Досліджуючи гемаглютинуючі властивості культурального парвовірусу собак до еритроцитів різних видів тварин, нами також було встановлено і підтверджено літературні дані щодо неоднозначності еритроцитів свиней для РГА, значна частина яких викликає спонтанну аглютинацію [12].

У даний час для підтвердження CPV інфекції у випадках гострого ентериту в цуценят використовується ЕІА. Результати М.М.О. Silva та співав. (2013) показали, що ЕІА була більш чутливою, ніж НА, хоча не вдалося виявити антиген CPV у двох фекальних зразках, які виявили позитивний результат за допомогою ПЛР. Цей результат може бути пояснений зменшеною кількістю вільного вірусу, доступного для ЕІА, вважають автори, оскільки швидкий розвиток кишкової імунної відповіді на CPV призводить до формування невизначених імунних комплексів. Ці два зразки показали слабку позитивну реакцію у НА [115].

ЕІА, НА та PCR змогли виявити всі типи CPV, включаючи новий CPV-2с, що вказує на те, що генетичні зміни, отримані внаслідок постійної еволюції CPV, не впливали на здатність цих тестів на основі виявлення антигену або геному. Можливо, це стосується того, що приблизно 23% -33% собак із значущими клінічними ознаками CPV інфекції можуть бути не позитивними щодо CPV в ЕІА або НА, тому ці зразки повинні бути протестовані більш чутливими та специфічними методами, такими як ПЛР для підвищення

точності діагностики CPV. Аналогічно, тести на основі нуклеїнової кислоти потрібно оцінювати постійно, щоб гарантувати, що в областях зв'язування праймера/зонда не відбулися мутації [69, 115].

Для виявлення наявності вірусу в фекаліях або тканинах використовувались інші методи імунологічного аналізу. CPV зазвичай призводить до ураження в порожній, клубовій кишці, брижових лімфатичних вузлах та інших лімфоїдних тканинах. CPV можна виділити з цих тканин або фекалій за допомогою систем культивування тканин, якщо їх проводити рано [60]. Пізніше в ході хвороби віріони вкриваються антитілами і очищуються. У більшості тканин спостерігаються внутрішньоядерні включення. У епітелії язика вони можуть виявлятися в цитоплазмі, але насправді вони походять з ядерного простору. Імунохімічні методи також можуть бути використані спільно зі світловою або електронною мікроскопією для виявлення вірусу в культурі тканин, фекаліях або тканинах, зазначають автори.

Методи ампліфікації нуклеїнової кислоти на основі вірусної ДНК значно підвищили чутливість виявлення вірусів. Мало того, що методологія ПЛР була чутливим засобом для виявлення CPV у фекаліях заражених собак, але кількісні аналізи (ПЛР у реальному часі) також можуть надати оцінку завантаження вірусної ДНК. У той час як імунохімічні та методи виділення вірусу, як правило, виявляють вірус в фекаліях протягом менш ніж 10 днів зараження, кількісні результати ПЛР для CPV-2с досягли свого піку за 10 днів і залишаються позитивними, хоча і на нижчих рівнях, протягом 54 днів [60].

Чи є вірус виявлений ПЛР інфекційним, залишається визначити за допомогою дослідження його передачі. ПЛР також виявляє вакцинний вірус у крові та фекаліях щонайменше за 2 тижні після вакцинації. Що особливо корисно для виключення потенційної реверсії вірулентності вакцинного вірусу або, одночасного виявлення вакцинних і польових штамів CPV у цуценят, з гострим гастроентеритом незабаром після вакцинації проти CPV [60].

Використання зондів ISH (гібридизації *in situ*) надає покращене виявлення та діагностику парвовірусу порівняно з сучасними тканинними

методами діагностики, які можуть бути нечутливими на пізніх стадіях захворювання [53].

ISH також надає цінну контекстну інформацію щодо клітинної локалізації, що є перевагою перед іншими молекулярними методами. Автори підтвердили у ISH результати дослідження з використанням ПЛР у більшості собак з позитивною послідовністю CPV-2. У цих випадках ISH-сигнал локалізувався у кардіоміоцитах і, рідше, у макрофагах в ділянках запалення. З використанням гібридизації *in situ* антигени CPV-2 були виявлені в епітелії крипт або уражених тканинах, таких як селезінка [80].

Виходячи з інформації в патологічних звітах, приблизно у половини випадків підозрювали інфекційну причину, яка часто була не підтверджена за допомогою початкового допоміжного тестування. Використовуючи ПЛР та ISH, авторами було виявлено PV ДНК у кількох випадках, які раніше не були ідентифіковані. Було продемонстровано більш часте виявлення сигналу за допомогою ISH порівняно з імуногістохімією (ІНС). Посилене виявлення PV в тканинах за допомогою ISH, ймовірно, пов'язане з персистенцією нуклеїнової кислоти поза межами тілець включень, патогномонічних для CPV-2; виявлення вірусного антигену за допомогою ІНС зазнає розсіювання, подібного до включень, що також обмежує його діагностичну цінність [53].

У деяких випадках у ретроспективному дослідженні авторами були виявлені розбіжності у виявленні вірусних мішеней методами тканинної візуалізації порівняно з ПЛР. Таким чином, дослідження ще раз підтвердило обмеження тканинних діагностичних тестів у виявленні інфекційних агентів, у тому числі CPV-2. Переважна більшість випадків міокардиту з CPV-2 не мали характерних внутрішньоядерних включень. Хоча ISH є більш чутливим, ніж ІНС, дані авторів демонструють, що ПЛР є чутливим тестом для виявлення парвовірусів у серці та свідчать про те, що виявлення за допомогою ПЛР в міокарді молодій собаці з міокардитом CPV-2 є надійним, недорогим, швидким методом припущеного виявлення парвовірусного міокардиту. У випадках міокардиту/фіброзу виявлення в міокарді ДНК CPV-2 [53].



Оскільки інкубаційний період короткий, серологічні тести не ефективні у діагностиці парвовірусного ентериту. Крім того, сироваткові антитіла можуть зберігатися протягом декількох місяців і серологічну реакцію на інфекцію не можна відрізнити від титрів антитіл індукованих вакцинацією. Таким чином, серологічні тести - не найкращий метод діагностики CPV інфекції, оскільки більшість собак вакциновані проти неї або раніше піддавалися впливу вірусу, зауважують деякі автори [60, 110].

Натомість, серологічні тести можуть бути корисними для оцінки титру MDA у цуценят, які підлягають вакцинації. Як правило, парвовіруси викликають гемаглютинацію еритроцитів. Інгібування гемаглютинації свинячих еритроцитів за допомогою CPV шляхом додавання сироваток, які тестуються, можна використовувати для демонстрації наявності специфічних до CPV антитіл сироватки крові. Наявність високого титру інгібування гемаглютинації (HI) в одному зразку сироватки, відібраному після того, як раніше невакцинована собака була клінічно хвора протягом 3 і більше днів є діагностичною ознакою інфекції CPV. Підвищення титру (сероконверсія) також може бути продемонстровано при порівнянні зразків гострих і 10–14-денних реконвалесцентних сироваток з використанням собачого або котячого парвовірусу в тестах HI та нейтралізації вірусу (VN) [60].

Посмертна діагностика може проводитись за допомогою імунно-електронної мікроскопії (ІЕМ) або з використанням ПЛР у зразках фекалій. Чутливість ІЕМ вважається відносно низькою через необхідність наявності великої кількості вірусу для позитивного результату. ПЛР описана як чутлива, так і специфічна для виявлення парвовірусного ентериту [110].

## Лікування парвовірозів в собак

Рівень виживання може становити всього 9%, якщо не проводити лікування, але може перевищувати 80% в лікувальних установах. У більшості випадків стаціонарне лікування є виправданим; дивно, що в недавньому дослідженні частка собак, які одужали після лікування в лікарні (78,3%), не відрізнялася від долі собак, видужаних після домашнього лікування (63,2%). Хоча ці результати можуть бути упередженими в тому, що собак при менш важких захворюваннях більше шансів на лікування в домашніх умовах, але вони все ще можуть свідчити про те, що цуценята з легким ураженням можуть лікуватися в амбулаторно [94].

Отже, специфічними засобами лікування парвовірозу є гіперімунна сироватка й сироватка реконвалесцентів. Їх вчасне застосування у поєднанні із симптоматичним лікуванням і належними умовами утримання, догляду та годівлі хворих тварин (м'ясо, молоко, яйця; якщо собаки не їдять, то штучна годівля) призводить до одужання більшої частини хворих собак. Для специфічного лікування парвовірозу собак застосовують гамма-глобулін або полівалентну гіперімунну сироватку проти чуми м'ясоїдних, парвовірусного ентериту та інфекційного гепатиту [11].

Лікування ПВЕ значною мірою є підтримуючим і симптоматичним. Основні компоненти лікування включають 1) терапію рідинами, 2) лікування антибіотиками, 3) протиблювотне лікування та 4) харчову підтримку. Ряд інших заходів лікування, в тому числі антивірусні методи лікування та знеболення, були оцінені в минулому або наразі вивчаються щодо їх потенційної корисності за ПВЕ [94].

Основними цілями симптоматичного лікування CPV ентериту є відновлення рідинного та електролітного балансів і попередження вторинних бактеріальних інфекцій. Рідинна терапія, мабуть, є найважливішим клінічним аспектом і її слід продовжувати до тих пір, поки блювота або діарея (або

обидва) зберігаються. Гіпоглікемія та гіпокаліємія є загальними повинні бути виправлені за допомогою додавання до IV рідин [60].

Збереження гідратації та онкотична підтримка, а також корекція кислотно-лужних та електролітних порушень мають надзвичайно важливе значення за ПВЕ. Оскільки абсорбція підшкірної рідини у зневоднених тварин порушена, венозний доступ є основою рідинної терапії [94].

За умови, що собака може переносити процедуру, асептична катетеризація яремної вени багатоканальним катетером може бути кращим варіантом венозного доступу порівняно з доступом до периферичних вен за PVE, оскільки 1) оптимізація терапії рідиною може сприяти вимірюванню центрального венозного тиску; 2) можна вводити кілька типів лікарських препаратів і рідини; 3) полегшувати серійний відбір крові; 4) катетер може залишатися на місці на весь період госпіталізації та 5) забруднення катетера у випадку блювоти чи діареї можна простіше уникнути порівняно з катетером периферичної вени, зауважують автори.

Цуценята, що мають важку гіповолемію, потребують відновлення їх циркулюючого об'єму протягом 1-2 годин. Як правило, збалансований ізотонічний кристалоїдний розчин (наприклад, лактаційний Рінгер) є рідиною, що вибирається для початкового відновлення внутрішньосудинного об'єму та регідратації для поліпшення параметрів перфузії, включаючи час поповнення капілярів, колір слизової оболонки, характер пульсу та середній артеріальний тиск або концентрацію лактату [20].

У собак без ознак гіповолемічного шоку, гідратація може відновитись протягом 12–24 годин. Парвовірусний ентерит може бути пов'язаний з величезними втратами білка [94]. Отже, колоїдну підтримку слід надавати при периферичних набряках (підшкірних, кон'юнктивальних, плевральних або черевних випотах), гіпоальбумінемії (<2 г/дл) або гіпопротеїнемії (<4 г/дл) [37].

Синтетичні колоїди (наприклад, 6% гетастарх) виявляються більш економічними варіантами в умовах клініки, оскільки вони забезпечують кращу онкотичну підтримку (дозволяючи зменшити щоденний обсяг кристалоїдів на

40%-60%) і є більш доступними порівняно з натуральними колоїдами. Хоча, як повідомляється, синтетичні колоїди можуть негативно впливати на фактор Віллебранда, фактор VIII, функцію тромбоцитів і полімеризацію фібрину, клінічно відповідна тенденція до кровотечі не зафіксована у тварин, які отримують щоденну швидкість обслуговування не більше 20 мл/кг [94].

Свіжа плазма пропонувалась в минулому через передбачувані додаткові переваги, включаючи фактори згортання та противірусні антитіла. Однак плазма має обмежену доступність, може бути надмірно дорогою і має відносно низький онкотичний тиск, а також потрібні великі обсяги (22,5 мл/кг) для досягнення незначного збільшення концентрації альбуміну в сироватці крові (0,5 г/дл). Розчини альбуміну людини або собак можуть використовуватися як альтернатива свіжій плазмі для онкотичної підтримки; однак їх ефективність у ПВЕ ще підлягає оцінці. Цільна кров (20 мл/кг протягом 4 годин) або еритроцити є кращим вибором, якщо в ході ПВЕ розвивається тяжка анемія, зазначають автори.

Гіпокаліємія є частою проблемою ПВЕ, яка може спричинити слабкість, непрохідність та серцеву недостатність. Зазвичай підтримуючі рідини доповнюють  $\geq 20$  мЕкв/л хлоридом калію для підтримки нормокаліємії або відновлення гіпокаліємії. Гіпоглікемія може бути серйозним ускладненням ПВЕ, особливо у дрібних порід [74].

Тому вимірювання глюкози слід проводити принаймні один чи два рази на день, і доповнювати підтримуючі рідини 2,5%-5% декстрозою, якщо зафіксовано зниження концентрації глюкози в сироватці крові [94].

Антибіотики для лікування, як правило не використовуються, за винятком випадків імуносупресії, лихоманки, лейкоцитозу, лейкопенії, мелени і шоку. Початковий вибір антибіотику у випадку діареї включає антибіотики ефективні проти кишкових бактерій – як правило, їх комбінацій аеробних і анаеробних, грампозитивних і грамнегативних. Цефалоспорини, антибіотики першого покоління, як правило, використовували в дозі 22 мг/кг внутрішньовенно через 8 год. Альтернативою за аеробних інфекцій є

енрофлоксацин в дозі 5 мг / кг через 24 год. У випадку анаеробної інфекції, кращим є метронідазол у дозі 20 мг / кг внутрішньовенно через 24 год [73].

М.Е. Mylonakis та співав. (2016) також вважають виправданим парентеральне введення бактерицидних антибіотиків широкого спектру дії у собак із сильним ПВЕ через високий ризик септицемії, пов'язаної з порушенням слизового бар'єру та одночасною глибокою нейтропенією. Ампіцилін та цефокситин в якості єдиного засобу лікування або в комбінації з енрофлоксацином є раціональним емпіричним вибором, вважають автори, що забезпечує захист від грампозитивних, грамнегативних та анаеробних організмів. Енрофлоксацин може спричинити пошкодження хрящів у молодих собак, що ростуть; однак це рідкісне явище, якщо застосовуються стандартні дози і тривалість лікування не перевищує 5 днів [94].

Цуценята з CPV-ентеритом у поєднанні з нейтропенією мають схильність до інфікування. Тому агресивна внутрішньовенна антибіотикотерапія широкого спектру дії є частиною терапії [79].

Антимікробні засоби рекомендуються, оскільки поєднання значного порушення кишкового епітелію, що дозволяє бактеріям потрапляти в кров і периферична нейтропенія, збільшує ризик сепсису. Найбільш поширеними бактеріями є *Escherichia coli* та *S. perfringens*. Найкращий антибактеріальний спектр (для грамнегативних аеробних та анаеробних бактерій) забезпечується комбінацією пеніциліну та аміноглікозиду. Перед введенням нефротоксичного препарату, такого як аміноглікозид, пацієнт повинен бути повністю гідратований [60].

Якщо нефротоксичність аміноглікозидів викликає занепокоєння, парентеральні пеніциліни третього покоління або цефалоспорини можуть використовуватися як єдині альтернативи лікування для досягнення бажаного спектру. Хінолони, які мають хороший грамнегативний аеробний антибактеріальний спектр, слід уникати у молодих собак, що ростуть [60].

За повідомленням Е. Kilian та співав. (2018), нещодавні дослідження на людях показали, що вплив антибіотиків у ранньому віці пов'язаний із

підвищеним ризиком розвитку алергічних порушень. Аналіз метаданих дозволяє припустити зв'язок між гострим гастроентеритом і розвитком постінфекційного синдрому подразненого кишечника в людини. Одне, у сукупності є підстави підозрювати, що важкий ентерит в поєднанні з впливом антибіотиків у ранньому віці також може спричинювати схильність собак до ознак хронічного шлунково-кишкового захворювання в подальшому, наголошують автори [79].

Антиблювотна терапія – стабілізуюча терапія з використанням метоклопраміду, маропітанту, ондансетрону або доласетрону може бути використана у пацієнтів, які мають постійну блювоту, але не викликану кишковою непрохідністю, з тим щоб звести до мінімуму втрати рідини, а також поліпшити комфорт пацієнта [73].

Протиблювотні засоби корисні для зменшення втрати рідини та зменшення страждань пацієнта та дозволяють забезпечити ентеральне харчування. Метоклопраміду гідрохлорид та прохлорперазин виявились корисними у більшості собак із постійною блювотою. Антагоністи рецепторів серотоніну були рекомендовані як найбільш ефективні протиблювотні засоби. Ондансетрон та доласетрон використовувались у собак. Застосування протиблювотних засобів при цій хворобі суперечливо, оскільки вони не завжди зменшують блювоту; крім того, вони можуть призвести до гіпотонії [60].

Метоклопрамід, дофамінергічний антагоніст, який блокує тригерну зону хеморецепторів і чинить прокінетичний ефект у верхніх відділах кишечника, може даватися як болус або як інфузія постійної швидкості у собак із сильною блювотою. Нещодавна поява маропітанту, антагоніста рецепторів нейрокініну<sub>1</sub>, значно покращила ефективність протиблювотного лікування у собак. В іншому дослідженні одноразова добова доза маропітанту була більш ефективною, ніж метоклопрамід, що вводився два-три рази на день при лікуванні блювоти, викликаній різною етіологією у собак [94]. На основі досвіду авторів, введення маропітанту один раз на день, окремо або в поєднанні з метоклопрамідом є дуже ефективним для зменшення або усунення блювоти за ПВЕ.

Щодо противірусної терапії, рекомбінантний котячий інтерферон- $\omega$  (rFeIFN- $\omega$ ) був перспективним у попередніх дослідженнях. У дослідженні 94 собак із природним ПВЕ вираженість клінічних ознак і смертність значно знизилась у тих, хто отримував rFeIFN- $\omega$  (2,5 мО/кг, внутрішньовенно, щодня протягом 3 днів) на відміну від собак, які отримували плацебо. В іншому експериментальному дослідженні, rFeIFN- $\omega$  також було аналогічно ефективним. У даний час обмежена комерційна доступність та особливо висока вартість заважають регулярно включати rFeIFN- $\omega$  в клінічні умови [94].

Озельтамівір, інгібітор нейрамінідази, привернув увагу для лікування ПВЕ. У попередньому дослідженні використання озельтамівіру (2 мг/кг, per os, протягом 5 днів) покращило масу тіла та гематологічні показники у собак із ПВЕ порівняно з собаками, яких лікували плацебо; однак не було зафіксовано жодна відчутних переваг в плані виживання та тривалості госпіталізації [109].

Крім того, за повідомленням М.Е. Mylonakis та співав. (2016), в недавньому дослідженні озельтамівір за тією ж схемою дозування виявився неефективним для зниження захворюваності та смертності у собак із ПВЕ. Відсутність будь-якої клінічно важливої користі, поряд із занепокоєнням тим, що широке використання препарату у собак може сприяти розвитку резистентності до озельтамівіру у людей із інфекціями грипу, не виправдовує звичайного включення цього препарату у лікування ПВЕ [94].

Аналгезія – опіатні анальгетики, такі як буторфанол або фентаніл є кращими в більшості випадків гострих інфекційних гастроентеритів, і повинні вводитись безперервно для оптимальної користі для пацієнта [73].

Абдомінальний біль часто виникає за ПВЕ внаслідок важкого ентериту і рідше через супутню інвагінацію та може негативно впливати на апетит [74].

Тому лікування анальгетиками може бути виправданим. У цьому відношенні може бути корисним буторфанол або бупренорфін. Цікаво, що маропітант є блокатором речовини P, медіатора вісцерального болю; постійні дослідження зосереджуються на потенційній корисності маропітанту для зменшення вісцерального болю, що може бути корисним у лікуванні PVE [25].

Медикаментозна терапія для зміни моторики кишечника рідко рекомендується при лікуванні CPV ентериту. Якщо потрібно, наркотичні спазмолітики (наприклад, дифеноксилату гідрохлорид, лопераміду гідрохлорид) є кращими, коли потрібні модифікатори моторики [60].

Нестероїдні протизапальні препарати або стероїдні протизапальні препарати протипоказані в більшості випадків гострих інфекційних діарей, тому що вони зменшують кровоток в слизовій оболонці шлунка, і можуть призвести до кишкових виразок і гострої ниркової недостатності - особливо у зневоднених пацієнтів [73].

Щодо харчування хворих, стратегія нульового годування за PVE нещодавно була піддана сумніву. Ентеральне годування пов'язане з поліпшенням цілісності слизової оболонки, більш швидким відновленням, і, як наслідок, зменшенням можливостей бактеріальної транслокації. Це було підкреслено у порівняно недавньому дослідженні, в якому раннє ентеральне годування за допомогою назоезофагеального катетера через 12 год після операції було пов'язане з більш раннім клінічним покращенням, значним збільшенням ваги та, можливо, поліпшенням бар'єрної функції кишечника у порівнянні з собаками, яким не давали традиційне вживання їжі до припинення блювоти протягом 12 годин. Парентеральне харчування рідко потрібно за ПВЕ через гострий перебіг захворювання [94].

Оскільки тривала нейтропенія значно збільшує ризик смерті внаслідок сепсису, були досліджені стратегії скорочення тривалості нейтропенії у собак з парвовірусною інфекцією. Використання стимулюючого колонії гранулоцитів фактора (G-CSF), цитокіну та фактора росту, який потужно стимулює вироблення нейтрофілів і вивільнення з кісткового мозку, було запропоновано для лікування нейтропенії, спричиненої парвовірусом [49].

Однак у двох попередніх клінічних дослідженнях було зроблено висновок, що введення рекомбінантного людського фактору, що стимулює колонію гранулоцитів (rhG-CSF) собакам з парвовірус-індукованою нейтропенією не ефективно для стимулювання відновлення нейтрофілів. Також



було показано, що в кролів повторне введення *rcG-CSF* викликає вироблення антитіл, які також здатні нейтралізувати ендogenousний *G-CSF* [94].

У недавньому дослідженні ефективність рекомбінантного собачого *G-CSF* (*rcG-CSF*) була оцінена в клінічному дослідженні. Гематопоетичні фактори росту, які стимулюють вироблення лейкоцитів та/або диференціювання, мають важливе значення у відповіді на інфекцію. *G-CSF* є ключовим фактором росту, а також цитокіни, що беруть участь у регулюванні генерації та диференціювання гранулоцитів у кістковому мозку. *G-CSF* також служить пусковим механізмом для виходу зрілих нейтрофілів з пулу зберігання кісткового мозку в циркуляцію. Джерелами виробництва *G-CSF* є активовані макрофаги, ендотеліальні клітини та фібробласти [49].

Гематологічне відновлення прискорилося, а тривалість госпіталізації скоротилася у собак, яких лікували з *rcG-CSF*, порівняно з нелікованими; однак не було показано користі для виживання, і насправді в собак, які отримували *rcG-CSF*, був менший час виживання. З іншого боку, у собак з нейтропенією за експериментального ПВЕ було зафіксовано, що ендogenousний *G-CSF* збільшується, сприяючи відновленню кількості нейтрофілів. Отже, користь від екзогенного *G-CSF* за ПВЕ, якщо вона є, ще має бути обґрунтованою [49, 94].

Слід зазначити, що такий еферентний метод лікування як ентеросорбція займає чільне місце за наявності у вмісті кишечника збудника парвовірусного ентериту у значній кількості (109 ТЦД<sub>50</sub>/г). Необхідно пам'ятати, що насамперед застосування ентеросорбції дозволяє якомога швидше вивести з організму токсичні речовини екзогенного та аутогенного походження при парвовірозі. Видалення токсичних речовин із кишечника сприяє ослабленню функціонального навантаження на печінку, що у свою чергу дозволяє ураженому організму більш повно використовувати її детоксикаційний, десенсибілізуючий і синтетичний потенціали; ентеросорбція сприяє підвищенню інтенсивності переносу з краніальних відділів травного тракту в каудальні біологічно активні речовин, що сприяє санації товстого відділу кишечника (вважається, що іммобілізація на поверхні частинок сорбенту

травних ферментів призводить до інтенсифікації процесів перетравлювання, а також забезпечує зниження функціонального навантаження на печінку та імунорегуляторну систему кишечника [11].

Хоча діагноз на захворювання зазвичай простий (клінічні та гематологічні порушення в субоптимально щепленого цуценя з позитивним тестом на вірусні антигени у фекаліях або без нього), методи лікування та профілактики постійно розвиваються, намагаючись зменшити частоту цієї загрозливої для життя хвороби. Подальші дослідження повинні оптимізувати клінічний супровід уражених собак шляхом: 1) удосконалення інструментів моніторингу під час госпіталізації (наприклад, встановлення більш надійних неінвазивних маркерів тяжкості та прогнозу захворювання); 2) встановлення найкращої стратегії рідинної терапії (наприклад, обґрунтувати корисну роль та уточнити найбільш ефективні колоїдні розчини); 3) забезпечення більш економічно ефективними протиблювотними та противірусними методами лікування [94].

Евтаназія є основною причиною смерті, пов'язаної з CPV, в Австралії, при цьому державні показники евтаназії становлять від 24% до 41% випадків CPV. CPV-інфекція або інфекційний контакт також були названі причиною евтаназії 45% цуценят в притулках RSPCA у Квінсленді в 2014 р. [78].

М. Kelman та співав. (2019) виявили сильний зв'язок між соціальним неблагополуччям і рівнем евтаназії без лікування за всіма показниками SEIFA. На рішення про евтаназію собаки з діагнозом CPV-інфекція також може впливати тяжкість клінічного захворювання. Важкі випадки CPV вважаються нестерпними [94], а прогноз може бути поганим. Це може змусити ветеринарного лікаря рекомендувати евтаназію з гуманних міркувань або власнику тварини обрати цей курс, з такою рекомендацією або без неї [78].

У зв'язку з підвищеним ризиком евтаназії тварин соціально-економічно неблагополучних клієнтів, ветеринари повинні ретельно оцінювати підозри на випадки CPV, щоб зменшити ризик невірних прийнятих рішень щодо евтаназії. Доступність ПЛР та імунохроматографічних тестів полегшило виявлення CPV-

інфекції для клініцистів. Однак, враховуючи, що 80% інфекцій можуть бути субклінічними, легкими або швидкоплинними, це також збільшує ризик помилкової діагностики, де етіологічними чинниками можуть виступати інші патогени, крім CPV [78].

Під час опитування власників домашніх тварин у Чикаго у 2011 році люди з найнижчим рівнем доходу мали менше шансів витратити на своїх домашніх тварин понад 1000 доларів, незважаючи на той самий рівень відданості, про який повідомили демографічні групи з вищими показниками доходів. 29,3% власників собак, які не відвідували ветеринара, назвали причиною відсутність доступності. Недавнє дослідження США продемонструвало, що домогосподарства з категорією найвищих доходів (> 70 тис. дол. США) витрачають на догляд за домашніми тваринами на 114% більше, ніж із категорією найнижчих доходів (<20 тис. дол. США) [78].

Автори виявили помірну кореляцію ( $r_{SP} = 0,1739$ ,  $p = 0,0053$ ) між вартістю лікування CPV та частотою евтаназії без лікування. Усі ці дані підтверджують, що доступність лікування CPV-інфекції є, ймовірно, важливою причиною евтаназії, особливо для соціально-економічно неблагополучних власників собак, зауважують автори.

## Імунітет і профілактика

Гуморальний імунітет є основним механізмом захисного імунітету проти CPV. Тривалість імунітету залежить від стійкості В і Т-клітин пам'яті і довговічних плазматичних клітин, або “ефекторних В-клітин пам'яті”, які синтезують CPV-специфічні антитіла протягом багатьох років після первинного зараження або вакцинації [40].

Важлива роль антитіл у захисті тварин від інфекції підкреслюється ефективністю материнського імунітету, який опосередковується антитілами і забезпечує ефективний захист від парвовірусів. Інфікуються переважно молоді тварини після того, як рівень материнських антитіл (MDA) в них знижується, як правило, у віці від 2 до 4 місяців. Клітинний імунітет очевидно відіграє важливу роль у відновленні після хвороби [67].

Цуценята, які одужали від CPV ентериту, лишаються імунними для повторного зараження принаймні 20 місяців, а, можливо, на все життя. За повторного впливу різних штамів CPV-2 захищені цуценята не матимуть підвищених серологічних титрів, явних ознак хвороби або виділення вірусу з фекаліями. Загалом, є добра кореляція між титром антитіл у сироватці крові, визначеним тестуванням HI або VN і стійкістю до інфекції. Титри сироваткових антитіл залишаються високими протягом тривалого періоду після CPV ентериту, навіть якщо повторного впливу не відбувається. Якщо титри антитіл у сироватці крові стануть низькими, можлива локалізована інфекція, але віремія та генералізована хвороба навряд чи розвинуться [60].

Незважаючи на те, що це може допомогти у захисті від проникнення CPV, секреторний IgA кишечника, ймовірно, не грає ролі в довговічності захисного імунітету, оскільки титри кишкових антитіл не зберігаються довше 15 днів після зараження, зазначають автори.

Існує швидка імунна відповідь після природного зараження собак CPV2. Нейтралізуючі антитіла виявляються протягом 3–5 днів після зараження та швидко підвищуються до високих титрів. Імунітет після природного зараження

лишається на все життя. Більшість материнських антитіл передаються з молозивом; титр антитіл у цуценят паралельний титру материнських антитіл, а також залежить від кількості молозива, що приймається, тому є досить варіабельним і забезпечує захист лише на кілька тижнів або до 16 тижнів. Т-клітинний імунітет, включаючи цитотоксичні Т-клітини, також формується як після зараження, так і після вакцинації [104].

Отже, більшість цуценят захищені MDA в перші тижні життя. У більшості цуценят пасивний імунітет знизиться у віці 8–12 тижнів до рівня, який дозволяє активну імунізацію. Цуценята з незадовільним рівнем MDA можуть бути вразливими (і здатними реагувати на вакцинацію) в більш ранньому віці, в той час як інші можуть мати MDA у таких високих титрах, що вони не здатні відповідати на вакцинацію до віку  $\geq 12$  тижнів [36].

Імунізація людини та тварин знижує смертність і поширеність інфекцій, яким можна запобігти вакцинацією. Незважаючи на те, що вакцини загалом вважаються безпечними, в минулому кілька лобістських груп чинили сильний спротив використанню і впровадженню вакцинації. Іноді вакцинацією можуть зловживати (з різних причин), особливо коли не проводиться аналіз ризику користі вакцини. Наприклад, щеплення може бути непотрібним, якщо тварина вже має антитіла проти інфекційного захворювання, але зазвичай ветеринари не знають імунного статусу своїх пацієнтів, наголошує [83].

Вакцинація - це "індивідуальна" дія, яка повинна враховувати ряд певних факторів, включаючи вік, породу, спосіб життя собаки, поширеність захворювань у певному географічному регіоні тощо. Оскільки жодна стандартна політика вакцинації не здатна охопити всі можливі ситуації. Тому, за даними групи з питань вакцинації Всесвітньої ветеринарної асоціації дрібних тварин (WSAVA) та Американської асоціації лікарень для тварин (AAHA), існують деякі загальні протоколи, рекомендовані для використання базових вакцин для собак, які включають MLV проти CPV, CDV та CAAdV [36].

Базова вакцина – це вакцина, яку повинні отримувати всі собаки, незалежно від обставин та географічного розташування, оскільки вона захищає

тварин від важких, небезпечних для життя захворювань, що мають глобальне поширення [40].

Для цуценят мінімальний вік для початку протоколу первинної вакцинації проти CPV становить 6-8 тижнів, хоча деякі вакцини мають ліцензію на використання з 4-тижневого віку. Після введення вакцини пропонується протокол ревакцинації з інтервалом 2–4 тижні до віку 16 тижнів або навіть старше. Насправді, є певні докази того, що деяких цуценят все ще не можна імунізувати на 16 тижні і що остання вакцинація на 20 тижні може бути корисною в ситуаціях з високим рівнем захворюваності на CPV [36].

Якщо собаку допускають до першого щеплення після 16 тижнів, зазвичай рекомендуються дві дози з інтервалом 2–4 тижні, але навіть одна доза MLV є дуже ймовірно захисною [94]. Відповідно до нещодавно переглянутих рекомендацій щодо щеплень собак і котів, схвалених WSAVA, першу стартову вакцину після закінчення початкової серії тепер рекомендується щеплювати у віці 6-12 місяців; однак 6-місячний вік є зручним терміном для цуценят, в яких початкова серія була завершена у віці 4 місяці. Після цього щеплення проти CPV (подібно до інших основних собачих вакцин) проводять не частіше, ніж кожні 3 роки [36].

Цього протоколу вакцинації слід дотримуватися, навіть якщо деякі MLV проти CPV все ще мають ліцензію на однорічні або дворічні ревакцинації та/або заявляють, що забезпечують захист первинною серією щеплень, завершеною у віці 10 або 12 тижнів. Однак у деяких країнах за законом від практикуючих лікарів можуть вимагати суворого дотримання реєстраційних даних вакцин і введення 1-річних або 2-річних ревакцинацій [40].

Більш інтенсивні програми вакцинації рекомендуються в притулках, де вірусне навантаження може бути великим, утримуються собаки з невідомим імунним і гігієнічним статусом, а оборот популяції високий, отже, ризик впливу CPV дуже високий. Щеплення проти CPV (поряд з іншими основними вакцинами) може розпочатися негайно після прийому собаки, вже у віці 4 тижні й повторюватися з інтервалом 2-3 тижні до 20 тижневого віку, якщо тварина

все ще знаходиться в закладі. Для собак старше 16–20 тижнів при вступі пропонується одна доза до прийому або негайно після прийому та повторення через 2 тижні [36].

За відсутності блокади материнськими антитілами початок захисту від CPV інфекції відбувається вже через 3 дні після вакцинації. Тимчасова лімфопенія може виникнути через 4-6 днів після первинного введення деяких ослаблених вакцин проти CPV. Більшість ослаблених живих вакцинних штамів CPV розмножуються в кишковому тракті й короткий час виділяються з фекаліями. Хоча були занепокоєння щодо можливості реверсії вірулентності ослабленої вакцини проти CPV і розвитку клінічного захворювання, експериментальні дослідження показали, що атенуювані живі вірусні вакцини проти CPV є безпечними. Результат введення атенуюваних живих вакцин проти CPV, аналогічний результату інфікування CPV дикого типу [60].

На другий день після підшкірного введення вакцини настає віремія та системний розподіл із виділенням вірусу з ШКТ тракту з 3 по 8 день. Одна відмінність між індукованими вакциною та інфекціями дикого типу полягає в тому, що після вакцинації виділяється менша кількість вірусу. Гуморальна імунна реакція на ослаблені живі вакцини аналогічна реакціям, що спостерігаються при інфекції дикого типу, зауважують автори.

Навіть системна хіміотерапія при неоплазії у собак не впливала на титри антитіл сироватки крові до CPV-2. Порівняння титрів антитіл може вводити в оману, оскільки багато собак із низькими титрами, які раніше були підсилені проти CPV, захищені від подальшого зараження. Ці дослідні експерименти вважаються золотим стандартом захисту. Численні проблемні дослідження були проведені великими компаніями з виробництва вакцин, які демонструють мінімальний строк тривалості імунітету для ослабленого живого парвовірусу не менше трьох років в комбінованих вакцинах. Інші дослідження показали тривалість імунітету не менше 7 років для полівалентних вакцин, що містять CPV [60].

Альтернативою ревакцинації є проведення тестування на антитіла собак, які пройшли первинну серію вакцинацій із використанням лабораторних або клінічних тестів. Золотим стандартом для виявлення антитіл до CPV є інгібування гемаглютинації (HI), яке можна проводити лише у вузькоспеціалізованих лабораторіях, де потрібні свіжі еритроцити свиней і навчений персонал [43].

Більш надійним аналізом для виявлення захисних антитіл до CPV є нейтралізація вірусів (VN), яка потребує лабораторних знань в галузі культивування клітин і виділення вірусів. Клінічні аналізи, зазвичай, це ELISA-аналізи, ліцензовані для визначення титру антитіл базових вакцин для собак (CAV-1, CPV та CDV) [40].

Наявність антитіл проти CPV, незалежно від титру, в активно імунізованої собаки у віці старше 20 тижнів корелює із захистом [36]. Тестування на антитіла можна проводити принаймні через 1 місяць після останньої первинної вакцинації у віці 16 тижнів або старше, і повторювати кожні 3 роки у разі позитивного результату [40].

За даними [11], виявлена пряма кореляція між титрами антитіл і стійкістю цуценят до експериментального зараження. Несприйнятливість цуценят до парвовірусу протягом одного року пояснювалась наявністю в їх крові титрів гемаглютининів (ГА) – 1 : 80, а у тварин, в сироватці крові яких титр гемаглютинабельних антитіл становив більше 1 : 80, імунітет тривав понад 2 роки. Однак наявність колостральних антитіл у крові цуценят (до віку 3-міс.) знижує ефективність вакцинації живими вакцинами. Цуценята отримують антитіла з молозивом, а колостральні антитіла пригнічують репродукцію вакцинного вірусу, у зв'язку з чим з'являються рекомендації щодо щеплення цуценят із 3–4-місячного віку.

Так, жива вакцина у серонегативних цуценят індукувала імунітет більше ніж у 95 % випадків, при наявності ГА в титрах 1 : 10 – більш як у 95 %, при титрі 1 : 20 – лише у 50 %, а при титрі перед щепленням 1 : 80 жодна з тварин не напрацювала активного імунітету. Однак сучасні атенуовані вакцини, які



містять велику концентрацію збудника парвовірозу, дозволяють долати цей бар'єр [11].

У недавньому дослідженні, проведеному Riedl й співавт. (2015), було зібрано статус польового парвовірусного імунітету серед популяції німецьких собак. За результатами дослідження автори стверджують, що слід визначати статус антитіл проти CPV замість періодичної «сліпої» вакцинації, щоб забезпечити надійний захист без зайвої вакцинації дорослих тварин. Такий підхід може виявитися корисним для зменшення негативних наслідків вакцинації, таких як гіперчутливість та імуносупресія у собак, а також для покращення громадської думки [83].

Однак, зауважує F. Marsilio (2015), дезінформовані власники собак можуть потенційно уникати вакцинації своїх собак, що призведе до низького рівня охоплення антитілами, нижчого за рівень, необхідний для досягнення стадного імунітету. Автор дослідження виявив, що у багатьох собак був високий титр антитіл проти CPV без попередніх щеплень. Тому вони підкреслюють, що "природний підсилювач" в деяких собак посилює вироблення антитіл до CPV без необхідності вакцинації. Добре відомо, що дикі та вакцинні штами CPV здатні виживати протягом декількох років, тому можливість реінфекції є значною [83].

Отже, лише ефективна імунізація має важливе значення для захисту окремого домашнього улюбленця і зменшення популяції сприйнятливих тварин у регіоні, сприяючи тим самим «колективному імунітету» [36]. Тестування на антитіла для визначення оптимального часу вакцинації цуценят і дорослих та однорідного охоплення популяції собак є наступними послідовними кроками на шляху викорінення хвороби або, принаймні, поліпшення поточної ситуації, наголошують [40].

Як повідомляють A. Rota та співавт. (2019), серологічний нагляд дав деяке уявлення щодо колективного імунітету до CPV серед різних популяцій собак. Протягом останніх двадцяти років у більшості досліджень популяцій свійських собак (наприклад, домашніх тварин, собак у розплідниках), в яких більшість, як

правило, були вакциновані, повідомлялося про високу поширеність CPV в межах від 86 до 98,5% [108].

Натомість, серед собак, що перебувають у притулку, як правило, це невакциновані бездомні собаки або собаки, які здані під опіку з різним ступенем вакцинації, повідомляється про нижчу серопоширеність 67–84% [40].

Мінімальний рівень охоплення вакцинацією, необхідний для запобігання спалахам хвороб серед популяцій свійських собак, нижчий, ніж у собак, що перебувають у притулку, через менший ризик зараження та передачі. Раніше пропонувалось адекватним мінімальне охоплення вакцинацією 70–75% для запобігання спалахам хвороб у популяціях свійських собак [36].

Такі оцінки, можливо, частково базувались на двох дослідженнях серопоширеності CPV серед свійських собак у Великобританії та США в 1990-х роках, де серопоширеність CPV становила відповідно 70% та 73%. Однак обидва ці дослідження були незначними, і серопоширеність базувалася на пороговому титрі CPV (1:80). Якби всі позитивні титри антитіл вважалися захисними, відповідно до чинних рекомендацій WSAVA, фактична серопоширеність цих популяцій собак була б вищою [40].

За відсутності втручання титрів MDA, ослаблені вакцини проти CPV сильно імунізують, як було продемонстровано в польовому дослідженні собак, у двох притулках, яким було зроблено щеплення 1 або 2 дозами MLV вакцини; захисні титри антитіл були присутні у 98 та 100% собак відповідно протягом 2 тижнів після вакцинації. Однак, коли охоплення вакцинацією неоднорідне, в іншій імунній популяції можуть бути групи дуже сприйнятливих особин [40].

Географічні «гарячі точки» собак з негативними антитілами були виявлені в одному дослідженні, в ході якого були проаналізовані дані перепису та поштовий індекс походження невакцинованих собак, які знаходились у притулках США. Деякі з цих гарячих точок були регіонами з низьким доступом до ветеринарних ресурсів, зазначають автори. Подібним чином M. Kelman та співавт. (2019) виявили сильну кореляцію між кількістю випадків інфікування CPV та поширеністю в регіонах соціально-економічного неблагополуччя [78].

Вакцинація є основним методом боротьби з хворобами не лише в свійських тварин, а також в популяціях диких м'ясоїдних тварин, які перебувають в неволі, наголошують [67].

Вакцини проти FPV різних типів існують на ринку з 1950-х років, а вакцини проти MEV та CPV були розроблені незабаром після появи цих захворювань. Перша вакцина проти CPV була доступна у 1979 році. Ці вакцини також часто використовуються у диких м'ясоїдних тварин, які перебувають у неволі, вони, схоже, є безпечними та надають захисний імунітет. Тим не менш, ці вакцини не були чітко протестовані або ліцензовані для використання у диких видів, а також лишаються питання щодо дозування, найбільш відповідного типу вакцин для використання в них, частоти повторних вакцинацій та рівня наданого захисту [67].

Виходячи з наших сучасних знань, усі *Felidae*, *Mustelidae*, *Procyonidae* та *Canidae* є природними господарями FPV та/або CPV-2a і CPV-2b вірусів. Тому вакцинація цими типами вірусів не повинна змінювати природну історію цих вірусів та їх господарів. Багато видів м'ясоїдних тварин, схоже, чутливі до інфекцій FPV та CPV [119].

Підсумовуючи, автори настійно рекомендують проводити вакцинацію хижих тварин у неволі проти парвовірусних інфекцій котячих. Віруси є ендемічними в багатьох, якщо не у всіх популяціях диких хижих тварин, а ефективна передача полегшується через екскременти гостро заражених тварин, що містять високі титри вірусу. Виходячи з того, які вакцин наразі є доступними, *Felidae* та *Mustelidae*, які утримуються в неволі, слід щеплювати вакциною проти FPV, а членів *Canidae* - вакцинами проти CPV-2 [119].

Оскільки нові антигенні типи парвовірусу собачих також заражають великих котів і очевидними є значні антигенні відмінності між FPV та цими вірусами, розробка вакцин CPV2a/2b як для *Felidae*, так і для *Canidae* буде вельми корисною. Вакцинація вільних м'ясоїдних тварин є майже неможливою. Однак, якщо є шанс на вакцинацію, ним слід неодмінно скористатися.

Реінтродукцію тварин, народжених у неволі, також слід проводити лише після щеплення [119].

Більшість вакцин, які використовуються в усьому світі, засновані на оригінальному CPV-2 1978 року ізоляті собаки, культивованому в Інституті досліджень тварин Джеймса Бейкера, Нью-Йоркський державний коледж ветеринарної медицини [69].

Інактивовані та модифіковані живі вірусні вакцини (MLV) проти FPV, MEV, CPV-2 та CPV-2b є комерційно доступними. На сьогоднішній день у більшості країн існує лише два типи CPV, які включені до складу MLV-вакцин, оригінальний штам CPV-2 та його варіант CPV-2b. Вакцина CPV-2b доступна лише у США [119]. Обидва штами MLV-вакцини проти CPV здатні викликати віремію і реплікуватись на слизовій оболонці кишечника, хоча і з меншими титрами, ніж польові штами, які виділяються з фекаліями вакцинованих собак протягом принаймні 3-4 тижнів після вакцинації [40].

Нині на ринку доступно дуже мало інактивованих вакцин CPV, оскільки ці рецептури мають низьку імуногенність, і тому потребують багаторазового введення під час первинного курсу та щорічних ревакцинацій. Їх використання рекомендується лише екзотичним тваринам і вагітним сукам, для яких більшість MLV-вакцин ще не зареєстровано [40].

Як зазначають N. Decaro та співав. (2020), групою WSAVA не рекомендуються MLV-вакцини проти CPV для використання в дикій природі, цуценятам віком до 4–6 тижнів або під час вагітності через можливі побічні ефекти, пов'язані з вакциною. Хоча було продемонстровано, що деякі з останніх MLV-вакцин є нешкідливими для плодів і 4-тижневих цуценят, а також зареєстровані для вагітних і молодняку [40].

Показано, що в свійських котів і собак інактивовані вакцини не є настільки ефективними для індукції помітних титрів антитіл, як MLV, а тривалість імунітету виявляється значно коротшою [119]. Але з міркувань безпеки, рекомендуються інактивовані вакцини, зазначає автор.

Крім того, [60] вважають, що інактивовані вакцини проти CPV достатньої антигенної маси захищають собак від впливу CPV дикого типу. Якщо захисний імунітет визначається як повна резистентність до субклінічної інфекції, то той, що вироблений більшістю інактивованих вакцин проти CPV є короткочасним. Собаки, щеплені інактивованою вакциною проти CPV, можуть заразитися субклінічно вже через 2 тижні після вакцинації. Однак, якщо собаці вводять послідовні дози інактивованої вакцини проти CPV, виникає швидка вторинна імунна відповідь, і собака стає захищеною протягом 15 місяців [60].

Модифіковані живі вакцини в даний час застосовуються у всьому світі, що забезпечує тривалий (7 років або довше) імунітет, який забезпечить захист як від хвороб, так і від інфікування [57, 94]. Отже, якщо визначена безпечність MLV у конкретного виду, слід застосовувати саме MLV, вважають [40, 119], оскільки вони індукують сильний, тривалий (як правило, довічний) імунітет, при цьому реплікуються у хазяїні, не пошкоджують тканини, не викликають клінічних ознак.

MLV-вакцини проти CPV характеризуються раннім настанням імунітету (OOI) і тривалим імунітетом (DOI). За даними N. Decaro та співав. (2020), деякі дослідження продемонстрували, що собаки, яким вводили MLV-вакцини, були захищені від зараження вірулентним CPV вже через 3 дні після вакцинації. DOI після природного зараження CPV вважається довічним, але є дані про довгостроковий DOI навіть після щеплення проти CPV [40].

Живі аттенуовані вакцини тестуються лише на тих видах тварин, на які вони мають ліцензію, і слід бути обережними, якщо вони використовуються в інших видів [119]. Атенуовані вакцини безпечні як окремо, так і в поєднанні з іншими компонентами вакцини [60]. Собаки, вакциновані проти CPV, вірусу чуми собак (CDV) та аденовірусу собак (CAdV), були захищені від хвороб та/або інфекцій через 9 років після вакцинації [40].

Більшість ліцензованих вакцин проти CPV зареєстровані з ревакцинацією з 3-річним інтервалом, але навіть ті, які потребують обов'язкового інтервалу

між ревакцинаціями в 1 або 2 роки, можна вводити з інтервалом у 3 роки зазначають автори.

Вакцинація проти CPV, CDV та CAdV-1 не проводиться широко у багатьох регіонах світу, особливо в країнах, що розвиваються, тому ці райони можуть представляти осередки інфекцій, які можуть поширитися в країнах, де циркуляція вірусів була знижена. Однак це не пояснює, чому чума собак та інфекційний гепатит добре контролюються вакцинацією, в той час як парвовіроз собак все ще представляє велику загрозу для популяції собак. Поясненням може бути те, що материнський імунітет до CPV, а також вікно сприйнятливості є більш тривалими порівняно із ситуацією щодо CDV та CAdV-1, наголошують [40].

Невдачі імунізації, які є однією з основних причин постійної циркуляції CPV у світі, можуть бути зумовлені різними причинами, в тому числі: материнським імунітетом під час вакцинації, відсутністю відповіді на вакцинацію та циркуляцією різних антигенних варіантів вірусу [38, 40].

У ході епідеміологічного опитування, проведеного в Австралії, 3,3% собак, інфікованих CPV, були дорослими і пройшли повний курс первинної вакцинації в щенячому віці, що свідчить про очевидний збій імунізації. Невдачі імунізації можуть бути пов'язані з вакциною або господарем. Причини невдач, пов'язаних з вакциною, включають помилки в зберіганні або введенні вакцини, недотримання графіків вакцинації та недостатню імуногенність вакцин. Під час вивчення протоколів вакцинації австралійських ветеринарів у 2017 році, майже половина респондентів не дотримувались рекомендованих правил щодо закінчення первинної вакцинації у віці 16 тижнів або старше [40].

На думку М.Е. Mylonakis та співав. (2016), необхідні подальші дослідження для з'ясування того, яким чином очевидні збої вакцинації в клінічних умовах пов'язані з вакциною (наприклад, вакцини зі зниженою імуногенністю проти нових польових варіантів) або політикою вакцинації (наприклад, рівень колективного імунітету в районі, графік первинних щеплень, терміни проведення додаткової вакцинації) [94].

Фактори, пов'язані з господарем, залежать від віку, генетичних факторів і порушення здоров'я, харчування чи імунного статусу. Показано, що пов'язане з віком імунне старіння, добре задокументоване явище у людей, пов'язане як з первинною, так і з вторинною недостатністю імунізації [40].

Низька поширеність CPV – 81%, виявлена серед хворих собак, які потрапили до відділення інтенсивної терапії, частково могла бути наслідком невдалої вторинної імунізації, зазначають автори.

Однією з основних причин невдалих вакцинацій проти CPV N. Decaro та співав. (2020) вважають наявність заважаючих титрів MDA. У собак через низьку проникність плаценти для імуноглобулінів під час вагітності передається лише 5–10% MDA. Більшість MDA, в основному представлені антитілами імуноглобуліну G, які передаються від суки до нащадків після заковтування молозива і досягаючи тонкої кишки, транспортуються через епітелій кишечника в неонатальний кровообіг. Також було продемонстровано пасивне перенесення MDA до CPV через молоко принаймні до 38 днів після народження, тому цей лактогенний імунітет, що продовжується, може сприяти захисту від зараження CPV [40].

Титри MDA з часом експоненційно знижуються, при цьому періоди напіврозпаду MDA, специфічних для CPV в сироватці, становлять 8,3–13,5 днів, хоча вони можуть зберігатися протягом 13–15 тижнів. Імунітет матері є першим захистом цуценят від інфекційних захворювань. Спостерігалася кореляція між пасивним імунним переносом, в перерахунку на титр поглиненого MDA, та тривалості захисту від парвовірусної інфекції у відлучених цуценят. В іншому дослідженні цуценята з високими титрами MDA, специфічними для CPV, були захищені від вірулентного зараження, тоді як у цуценят з проміжними та низькими або відсутніми CPV-специфічними титрами MDA розвивалися легкі та важкі захворювання відповідно [43].

Отже, цуценята, народжені суками із низьким титром антитіл, можуть стати сприйнятливими до вірусу дикого типу вже через 4–6 тижнів після народження, тоді як ті, які народилися в суки з високим титром, можуть бути

несприйнятливими до інфекції протягом 12–18 тижнів. Зрозуміло, цуценята, народжені серонегативними суками, є сприйнятливими одразу після народження. Рівень материнських антитіл, який здатний захистити цуценят від зараження вірусом дикого типу, відрізняється від рівня, який протистоїть ослабленому вірусу вакцини. На додаток до різниці в їх властивостях, вірус дикого типу потрапляє ороназально, а не парентеральним шляхом [104].

MDA здатні блокувати активну імунізацію після введення вакцин проти CPV. Вакцинація цуценят із заважаючими титрами MDA (титри HI > 1:20) може призвести до відсутності сероконверсії через нейтралізацію вакцинного вірусного антигену материнськими антитілами. Оскільки лише титри HI  $\geq$  1:80 вважаються захисними від зараження польовими штамми, існує період, відомий як "вікно сприйнятливості" або "розрив імунітету", який зазвичай триває 2-3 тижні, протягом якого титр MDA падає нижче рівня потрібного для захисту, але здатний нейтралізувати вакцинний вірус. У цей період цуценята можуть заражатися та іноді захворіти. Дійсно, більш пізні дослідження продемонстрували, що варіанти CPV здатні індукувати активну інфекцію (та захворювання) навіть за наявності титрів MDA, які раніше вважалися захисними, тобто 1:80-1:160 [43].

Запропоновано різні стратегії подолання інтерференції MDA, включаючи 1) визначення титрів MDA; 2) використання вакцин з високим титром та 3) альтернативні шляхи введення вакцин. Титрування MDA у віці 4–6 тижнів за допомогою тесту HI, який є еталонним стандартом для виявлення або визначення титрів антитіл проти CPV, може бути корисним для прогнозування найкращого часу для вакцинації цуценят, беручи до уваги криву зниження MDA, що базується на періоді напіврозпаду MDA [40].

Іншою стратегією подолання втручання MDA є використання вакцин з високим титром [40, 104]. Ці вакцини, комерційно доступні, мають перевагу у тому, що містять вірусні титри на 2-3 реєстри вище, ніж у традиційних вакцин, так що при наявності проміжних титрів MDA не всі вірусні частинки нейтралізуються, тому здатні інфікувати вакциновану собаку, викликаючи



активну імунну відповідь [40]. Ще один підхід полягає у використанні вакцини, що містить нижчий пасаж, трохи більш вірулентний вірус, що дозволяє більшу реплікацію вірусу в реципієнта, що надає більше шансів подолати імунне втручання [104].

Введення вакцин проти CPV альтернативними материнському шляхами може допомогти обмежити нейтралізацію MDA вакцинного вірусу. Експериментальні вакцини на основі MLV CPV-2b вводили інтраназально і, як доведено, частково долали втручання MDA. Нещодавно пероральне введення комерційно доступної одновалентної вакцини проти CPV також виявилось ефективним у подоланні втручання MDA. Однак на даний момент всі вакцини проти CPV, що є на ринку, зареєстровані для введення парентеральним шляхом, тому введення вакцин проти CPV альтернативними шляхами вважається поза призначенням [40]. Крім того, згідно з рекомендаціями WSAVA щодо вакцинації, альтернативні шляхи вакцинації проти CPV не настільки ефективні, як підшкірна або внутрішньом'язова вакцинація [36].

Генетична відсутність відповіді, включаючи собак, в яких постійно не виробляються антитіла, як після первинного курсу вакцинації (закінчення у віці 16 тижнів або старше), так і подальшої ревакцинації [36] також є однією з основних причин неефективної вакцинації. Тому серологічні тести можуть бути корисним інструментом в оцінці ефективності вакцинації в розплідниках, щоб перевірити наявність незахищених тварин і виявити причини невдалої вакцинації. Собаки, в яких не виробляється вимірюваний рівень антитіл після адекватної вакцинації проти парвовірусу, можуть бути тими, що «не відповідають генетично» і представляти ще одну причину невдачі у вакцинації: підраховано, що одна з 1000 собак може бути з генетичною відсутністю відповіді на CPV-2 [108].

Сильним генетичним фактором, пов'язаним з невдачею первинної імунізації у людей, є основний комплекс гістосумісності, кодований генним комплексом людського лейкоцитарного антигену (HLA) [40].

Як повідомляється в роботі N. Desaro та співав. (2020), деякі породи собак мають підвищений ризик неефективної первинної імунізації вакциною проти CPV, включаючи ротвейлерів і доберманських пінчерів. Різноманітність гаплотипів лейкоцитарного антигену собак (DLA) типу II широко варіюється між різними породами, але не в межах порід і обмежена в ротвейлера порівняно з іншими породами. Вважається, що ці собаки мають більш високий ризик розвитку парвовірозу собак, і їх слід виключити з розведення [40].

Однак прямі зв'язки між первинною неефективністю вакцинації та гаплотипом DLA у собак не досліджувались. Хоча частота генетично нереагуючих на щеплення собак, оцінюється як одна з 1000, відсутні епідеміологічні дані, і необхідні подальші дослідження для оцінки поширеності неефективності первинних вакцинацій, зауважують автори.

Здатність вакцин старого типу (на основі CPV-2) захищати від варіантів CPV є предметом дискусій серед парвовірологів [40, 69]. Існує занепокоєння, що антигенні відмінності від циркулюючих зараз польових штамів можуть зменшити ефективність вакцин на основі CPV-2. Дослідження перехресної нейтралізації *in vitro* показали, що між варіантами CPV і старим типом CPV-2 існує одnobічна перехресна реактивність. Тварини, вакциновані CPV-2, виявляли значно нижчі титри нейтралізуючих віруси (VN) антитіл проти CPV-2a, CPV-2b та CPV-2c у порівнянні з гомологічним вірусом [40].

VP2 кодує вірусний капсидний білок, який є основним структурним білком CPV-2 і бере участь в імунній відповіді господаря. Тому невелика кількість мутацій може спричинити посилення патогенності. Кілька досліджень продемонстрували ефективність діючої вакцини CPV-2 проти інфекції CPV-2c [80]. У роботі [94], також показано, що доступні в даний час вакцини проти CPV, що містять варіанти CPV-2 або CPV-2b, забезпечують захист від всіх природних варіантів, включаючи CPV-2c. S. Wilson та співав. (2014) також зазначають, що оцінка серологічних реакцій дозволяє припустити, що вакцинація CPV-2b перехресно захистить від CPV-2a та CPV-2c, а також проти CPV-2, який в даний час у польових умовах зник [130].

Натомість, деякі дані свідчать про те, що собаки з повною програмою вакцинації все ще чутливі до CPV-2с. Отже, ефективність діючої вакцини проти прототипу CPV-2с та/або нового варіанту CPV-2с ще лишається оцінити, особливо стосовно замін амінокислот, що спостерігаються в новому варіанті CPV-2с порівняно з прототипом CPV-2с, наголошують [80].

Хоча є дані, що свідчать про те, що вакцини на основі оригінального ізоляту CPV-2 є захисними від CPV-2с, тим не менш важливо, щоб фармацевтичні компанії розглядали можливість використання поточних штамів у вакцинних препаратах. Такі міркування нещодавно призвели до ліцензування вакцини на основі CPV-2b в Європі, повідомляють [69].

Деякі автори запропонували оновити штами вірусів у діючих вакцинах з урахуванням існуючого часткового захисту. Тому важливим є виділення нових циркулюючих варіантів CPV для використання у виробництві більш ефективних з імуногенної точки зору вакцин, зауважують [135]. Оскільки все ще більше повідомлень підтверджують важкі спалахи парвовірусного ентериту в молодих і дорослих собак, незважаючи на проведені щеплення [41, 90].

Виникнення CPV-індукованого гастроентериту у собак, які регулярно щеплювались ставить інтригуючі питання щодо реальної ефективності доступних на даний час вакцин, що базуються на типі 2, проти інфекції та захворювань, спричинених антигенними варіантами [135].

Але, незважаючи на кількість повідомлень, іноді анекдотичних, щодо начебто неефективності традиційних вакцин проти варіантів CPV, які циркулюють в даний час в польових умовах, кілька досліджень продемонстрували, що наявні в даний час вакцини, включаючи ті, що виготовлені на базі CPV-2, дають значну ступінь захисту від CPV-2a, CPV-2b та CPV-2с [40].

У нещодавньому дослідженні, проведеному Altman та співавт. (2017), не було виявлено значущої кореляції між невдачами імунізації та антигенним типом CPV, що міститься у вакцинах, тоді як основним виявленим фактором ризику було дострокове припинення графіку курсу первинної вакцинації [40].

Відповідно, як WSAVA, так і ААНА стверджують, що всі MLV-вакцини проти CPV, мають забезпечувати захист від хвороб, спричинених будь-яким, визнаним в даний час, польовим варіантом CPV [36]. Отже, немає остаточної доказів однозначної ролі варіантів CPV у невдалих вакцинаціях [40].

Фактично після вакцинації собаки, модифікований живий вірус здатний розмножуватися в слизовій оболонці кишечника тварини і може виділятися з калом. Незважаючи на те, що аттенувані вакцинні штами CPV-2 стабільні в обмежених пасажах собаки (тобто п'ять чи шість пасажів), оригінальні штами CPV-2 або CPV-2-подібні були виявлені у хворих і щеплених собак. На думку Р. Zhou та співав. (2017) виключити помилки ПЛР у послідовностях, отриманих із загальнодоступної бази даних неможливо, тому до будь-якої можливості повернення вірулентності серед вакцинних штамів потрібно ставитися серйозно [137].

У медицині дрібних тварин ми дуже повільно усвідомлюємо поняття «стадний імунітет» – що вакцинація окремих домашніх тварин важлива не тільки для захисту особини, але і для зменшення кількості сприйнятливих тварин у регіональній популяції, і таким чином поширеності хвороби [36].

«Стадний імунітет», пов'язаний із застосуванням основних вакцин, які забезпечують тривалий (багато років) DOI, сильно залежить від відсотка тварин у вакцинованій популяції, а не від кількості щеплень, які відбуваються щорічно. Тому слід докласти всіх зусиль для вакцинації більшого відсотка котів і собак основними вакцинами, зауважують автори.

Вакцинація собак може покращити колективний імунний статус або імунітет поголів'я, який є необхідним для уникнення або зменшення передачі деяких агентів. Однак, як зазначають деякі автори, вакцинація популяцій, які знаходяться під природним впливом може не мати великої цінності для високо поширених патогенів і це може бути у випадку з CPV, зауважують у своєму дослідженні [35]. Зменшення чисельності собак також є необхідною умовою для утримання популяції нижче порогових показників передачі більшості

собаких збудників, які передаються безпосередньо, а цього можна досягти за допомогою кампаній щодо стерилізації та просвіти, наголошують автори.

Парвовіруси дуже стійкі в доквіллі, зоопарках, зонах утримання в неволі, притулках для тварин і ветеринарних клініках, а пряме або опосередковане поширення від собак, можливо, призвело до збільшення інфікування великих видів котів, зазначають [119]. Оскільки вакцинація свійських котів і собак є дуже ефективною для запобігання захворювань, автори настійно рекомендують проводити вакцинацію проти парвовірусів усіх свійських і диких хижаків, оскільки ризик зараження є високим.

Проблеми профілактики та боротьби з парвовірусними захворюваннями зазвичай зустрічаються в племінних родинах або закладах, де розміщується велика кількість цуценят, таких як притулки, розплідники, псарні та у ветеринарних клініках, де можуть виникати великі вірусні навантаження [104].

Охорона здоров'я поза вакцинацією також є невід'ємною частиною будь-якої стратегії профілактики. Належна гігієнічна практика в розплідниках, в тому числі дезінфекція всіх відкритих поверхонь і персоналу, є основними заходами боротьби, враховуючи здатність вірусу тривалий час виживати в навколишньому середовищі. Гіпохлорит натрію (звичайний побутовий відбілювач) являє собою ефективний вірицидний реагент за умови, що час контакту становить щонайменше 10 хв [94, 108].

Соціалізація – один із способів запобігання проблемам поведінки у собак; однак деякі виступають проти соціалізації до 16-ти тижневого віку через ризик зараження інфекційними захворюваннями. Загалом 279 цуценят відвідували заняття з соціалізації і ні в кого не було підозри або не ставився діагноз на CPV інфекції. Результати показали, що щеплені цуценята віком <16 тижнів, які відвідують заняття з соціалізації, не були пов'язані з більшим ризиком CPV інфекції, ніж вакциновані цуценята, які не відвідували ці заняття [120].

Світова економічна криза після 2008 року ще більше вплинула на профілактику захворювань власниками домашніх тварин у розвинених країнах, а дані опитувань свідчать про недавнє зниження рівня вакцинації [36].

Хоча складно отримати точні цифри, навіть у розвинених країнах підраховано, що лише 30–50% популяції домашніх тварин вакциновано, а в країнах, що розвиваються, це значно менше [36].

Крім того, як зазначають у своєму дослідженні Fung H.L. й співав. (2014), хоча існують теоретичні та емпіричні дослідження, щодо взаємозв'язку між бідністю і хворобою в людській популяції, мало уваги приділяється впливу, який може мати бідність людини на здоров'я у ветеринарії, і тому, як погіршення здоров'я тварин пов'язане з бідністю людини. Оскільки здоров'я собак і людей тісно пов'язане, очікуваним є те, що собаки, які живуть у громадах з високою бідністю, отримують ветеринарної допомоги мало або взагалі вона відсутня (через брак ресурсів у власників тварин для оплати догляду або відсутність транспортування до ветеринарної клініки), а також отримують в домогосподарствах під ошадливим примусом для споживання менше або неякісну їжу [54].

Крім того, у вихованні домашніх тварин можуть бути культурні відмінності, і можливо, що більшість сільських жителів, незалежно від економічного статусу, не звертаються з домашніми тваринами до ветеринарного лікаря для звичайної допомоги. Собаки повинні бути вакциновані проти сказу в Панамі за законом, а щеплення проти інших збудників хвороб, ймовірно, рідкісні у бідніших сільських громадах, які вивчали в своєму дослідженні [54].

Автори наголошують, що собаки, які мають слабке здоров'я, можуть скоріше служити потенційними резервуарами збудників зоонозів і хвороб диких тварин, і таким чином становлять більшу небезпеку для населення та дикої природи.

## Результати власних досліджень

Протягом 2013-2021 років нами було проведено ряд досліджень щодо вивчення морфологічних особливостей розвитку патологічного процесу за різних форм природної парвовірусної інфекції собак, в тому числі: морфологічних і біохімічних показників крові собак, уражених парвовірусним ентеритом; визначення критеріїв патоморфологічної діагностики хвороби в тварин, які загинули. Тому основними завданнями були: 1) провести морфологічне і біохімічне дослідження відібраних зразків крові у хворих собак 2) визначити макроскопічні характеристики різних форм парвовірусної інфекції; 3) визначити патогістологічні зміни в органах-мішенях за різних форм парвовірусної інфекції.

Діагностичні дослідження на підтвердження парвовірусного ентериту проводили за допомогою експрес тестів *VetExpert*. Гематологічні та біохімічні дослідження проводили за допомогою біохімічного аналізатора *BioChem SA* із застосуванням реактивів фірми *High Tehnology, Inc.* (США). Підрахунок еритроцитів, лейкоцитів та лейкограми, гемоглобіну, гематокритної величини та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) проводили електронно-автоматичним методом. У сироватці крові визначали загальний протеїн – біуретовим методом, сечовини – ферментативним методом, креатиніну – методом Яффе, загального кальцію – з комплексом Арсеназо-3, неорганічного фосфору – фосфомолібдатним методом, глюкози – ферментативним. Активність аспарагінової та аланінової амінотранспептидаз (АсАТ і АлАТ) визначали методом Райтмана-Френкеля, лужної фосфатази – кінетично. Цифрові дані обробляли біометрично загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням комп'ютерних програм *Statistika 6.0* та *Microsoft Excel 2007*.

За результатами морфологічних і біохімічних досліджень відібраних зразків крові ( $n = 288$ ) у хворих собак відзначали зниження кількості еритроцитів [13]. Причиною цього був інфекційний агент у крові хворих, що

викликав гемоліз червоних кров'яних клітин (табл. 3). Гематокритна величина в інфікованих тварин була у межах норми. У хворих собак відмічали виражену лейкоцитопенію. Частка еозинофілів і моноцитів в межах норми. Відмічали зниження лімфоцитів, що є характерним для гострих інфекційних процесів. Швидкість осідання еритроцитів в крові інфікованих збудником парвовірусного ентериту тварин була вище норми (табл. 3).

Таблиця 3

**Морфологічні показники крові собак інфікованих збудником парвовірусного ентериту,  $M \pm m$ ,  $n = 288$**

<b>Показники</b>	<b>Одиниці виміру</b>	<b>Норма</b>	<b>Хворі собаки</b>
Еритроцити	Т/л	5,5–8,5	5,0±0,08
Гематокритна величина	%	37–55	41,1±0,50
Лейкоцити	Г/л	8,5–10,5	6,1±0,21
Нейтрофіли	%	40–70	73,3±1,29
Еозинофіли	%	2–9	2,9±0,20
Моноцити	%	1–5	3,9±0,30
Лімфоцити	%	21–40	19,8±0,81
ШОЕ	мм/год	2,0–5,0	8,7±0,77

Аналізуючи показники лейкоцитарної формули у собак за парвовірусної інфекції в динаміці (табл. 4) було відмічено достовірне ( $p < 0,05$ ) збільшення ШОЕ в усіх дослідних групах порівняно з показниками собак контрольної групи. У хворих собак початкова стадія парвовірозу характеризувалась достовірним ( $p < 0,01$ ) збільшенням лейкоцитів, а у собак другої і третьої групи достовірне зменшення ( $p < 0,001$ ) кількості лейкоцитів. Кількість нейтрофілів достовірно збільшувалась ( $p < 0,01$ ) – у собак першої групи та ( $p < 0,001$ ) у тварин другої і третьої групи. Стосовно кількості сегментоядерних нейтрофілів, то початок парвовірусної інфекції у собак характеризується достовірним ( $p < 0,001$ )



збільшенням цього показника. З розвитком хвороби у тварин кількість сегментоядерних нейтрофілів зменшувалась. Уміст еозинофілів достовірно збільшувався ( $p < 0,05$ ) у собак другої дослідної групи, стосовно тварин інших груп також реєстрували еозинофілію. Достовірна ( $p < 0,001$ ) базофілія за парвовірусної інфекції спостерігалась у собак всіх трьох дослідних груп. При тім кількість лімфоцитів у собак першої і другої дослідної групи достовірно ( $p < 0,01$ ) зменшувалась, та у тварин третьої ( $p < 0,001$ ). Кількість моноцитів у собак інфікованих парвовірусом в другій дослідній групі достовірно зростала ( $p < 0,001$ ) (див. табл.4).

Таблиця 4

**Лейкоцитарна формула у собак за парвовірусного ентериту ( $M \pm m$ )**

Показники		Контрольна група тварин (клінічно здорові собаки) n=10	Дослідні групи тварин		
			Початок розвитку хвороби n=23	Розвиток хвороби n=16	термінальна стадія хвороби n=18
ШОЕ, мм/год.		4,4±0,45	8,1±1,3*	6,6±0,8*	8,3±1,7*
Лейкоцити, Г/л		9,4±0,15	14,5±1,5**	6,7±0,3***	3,8±0,3***
Нейтрофіли, %	П	1,7±0,22	2,8±0,3**	5,5±0,8***	5,4±1,2***
	С	58,5±1,42	78±1,9***	71,5±3,7**	58±5,5
Еозинофіли, %		1,8±0,26	2±0,2	3,3±0,6*	3,1±0,7
Базофіли, %		0,4±0,21	1,3±0,1***	2,3±0,2***	1,4±0,1***
Лімфоцити, %		35±1,32	15,7±1,8***	20,1±2,9***	24,7±3**
Моноцити, %		3±0,22	3,7±0,9	5,8±0,8**	5,1±1,2

Примітка \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  – порівняно з контрольною групою тварин

При інтерпретації морфологічних досліджень крові собак за парвовірозу, встановлено лейкоцитоз лише на початковій стадії розвитку хвороби, це не випадково так як відбувається, на нашу думку, адекватна імунореактивна відповідь на потраплянні в організм чужорідного агента. Потім з розвитком патологічного процесу спостерігається подальший спад кількості лейкоцитів у розгорнуту стадію хвороби на 50 % та термінальну на 75 % відповідно, що свідчить про розвиток імунодепресії [13].

У собак за парвовірусної інфекції відбуваються порушення в системі лейкоцитопоезу, що проявляється лейкопенією, еозинофілією. Базофілією, збільшення молодих клітин нейтрофільного ряду, зсув ядра вліво, що свідчить про розвиток поліорганної патологія: гепаторенальний синдром, панкреатит, розлади роботи шлунково кишкового тракту, ендогенну інтоксикацію за якої відбувається ураження імунної системи, а також деградацією клітин і тканин.

Концентрація гемоглобіну, вміст кальцію, фосфору, глюкози, сечовини й креатиніну в хворих тварин не виходили за межі фізіологічних коливань (табл. 5). Вміст загального білка, за парвовірусного ентериту в собак знижувався, оскільки у хворих собак відмічали зниження апетиту. Білок до організму надходив у недостатній кількості та враховуючи ураження кишечника, практично не всмоктувався в ньому. Гіпопротеїнемія відображає процеси ураження печінки, оскільки більшість його фракцій синтезується гепатоцитами (табл. 5). Підвищена активність АсАТ свідчить про порушення структури клітин печінки і розвитку цитолізу. Визначено, що активність лужної фосфатази була підвищеною, що також свідчить про ушкодження жовчних протоків печінки, оскільки вміст в сироватці крові загального кальцію та неорганічного фосфору були в межах фізіологічних величин (табл. 5).

Проведені комплексні дослідження вказали, що в собак, хворих на парвовірусний ентерит, характерними є зміни морфологічного та біохімічного складу крові. Було встановлено еритроцитопенію, лейкоцитопенію, лімфоцитопенію, гіпопротеїнемію, гіперактивність АсАТ і лужної фосфатази, збільшення ШОЕ [13].

**Біохімічні показники у собак інфікованих парвовірусним ентеритом,** **$M \pm m, n = 288$** 

<b>№ з/п</b>	<b>Показники</b>	<b>Одиниці виміру</b>	<b>Норма</b>	<b>Хворі собаки</b>
1.	Гемоглобін	г/л	120–180	145,5±2,00
2.	Заг. білок	г/л	51–78	47,6±0,70
3.	АсАТ	од/л	5–55	61,4±3,90
4.	АлАТ	од/л	9–75	58,8±4,40
5.	Сечовина	ммоль/л	3,5–9,2	5,1±0,25
6.	Креатинін	мкмоль/л	26–120	49,9±3,00
7.	Загальний кальцій	ммоль/л	1,87–2,8	2,2±0,03
8.	Неорганічний фосфор	ммоль/л	0,68–2	1,6±0,05
9.	Лужна фосфатаза	од/л	10–150	179,2±9,10
10.	Глюкоза	ммоль/л	3,4–6	5,0±0,12

Патоморфологічне дослідження проводили в секційній залі й патогістологічній лабораторії кафедри анатомії, гістології і патоморфології тварин ім. акад. В.Г. Касьяненка факультету ветеринарної медицини НУБіП України. Матеріалом дослідження слугували трупи собак (n = 17) різних порід і статей віком від 2-х місяців до 3-х років, які загинули з вираженою клінікою порушень роботи травної системи інфекційної природи – з ознаками діареї, блювоти, відсутності апетиту, підвищеною температурою тіла в анамнезі, а також трупи цуценят різних порід віком від 1 доби до 4-х тижнів (n = 8), які загинули раптово, без будь-яких клінічних ознак або, в деяких випадках (n = 3), лише з ознаками задишки [2, 8]. Патоморфологічному дослідженню підлягали лише трупи тварин, в яких за результатами ПЛР був підтверджений клінічний діагноз – парвовірусний ентерит без інших асоціантів.

Патоморфологічне дослідження включало: проведення патологоанатомічного розтину, під час якого вивчали й фіксували макроскопічні зміни в органах і тканинах і гістологічне дослідження відібраного патологічного матеріалу.

Патологоанатомічний розтин трупів тварин проводили методом неповної евісцерації в загальноприйнятій послідовності. Спочатку проводили зовнішній огляд трупа, звертаючи увагу на його загальний стан (вгодованість, пропорційність розвитку окремих частин тіла тощо), шкіру, її похідні, стан видимих слизових оболонок, зовнішніх отворів тіла, характер виділень за їх наявності і зовнішніх органів чуття. Після цього проводили розтин на секційному столі в спинному положенні.

Під час проведення патологоанатомічного розтину від кожного трупа тварини для патогістологічного дослідження були відібрані шматочки органів травної системи з ділянок патологічних вогнищ, а також макроскопічно незмінених ділянок, а також з інших органів і тканин.

Відібраний матеріал негайно фіксували в 10%-му водному нейтральному розчині формаліну протягом 5 – 7 діб. Після цього шматочки 24 години промивали в проточній водопровідній воді для видалення надлишку фіксатора,

надалі проводили зневоднення в серії етанолів зростаючої міцності (60<sup>0</sup>, 70<sup>0</sup>, 80<sup>0</sup>, 96<sup>0</sup>, 100<sup>0</sup>), витримуючи в кожній порції по 24 години. Зневоднені шматочки через хлороформ заливали в парафін. Серійні зрізи товщиною 5 – 8 мкм. одержували за допомогою санного мікротому.

Для дослідження загальної гістологічної будови органів і тканин зрізи фарбували гематоксиліном й еозином, користуючись стандартними прописами [4]. Після чого проводили їх мікроскопію і фотографування за допомогою світлового мікроскопу MC 100LED (Micros Austria) з'єданого фотонасадкою NDPL – 1(2x) з цифровою фотокамерою Canon EOS 550 D, з'єднаних з комп'ютером при збільшеннях від 70 до 1000.

Згідно даних журналу реєстрації надходження трупів тварин на кафедру і результатів проведених патологоанатомічних розтинів 25-ти трупів собак різних порід віком від 1 доби до до 3-х років обох статей, що загинули через парвовірусну інфекцію, можна відзначити, що найбільш поширеною формою хвороби була кишкова (n = 17). У цуценят віком від 1 доби до 4-х тижнів виявляли патоморфологічні ознаки міокардіальної (n = 5) і змішаної (n = 3) форм хвороби.

При зовнішньому огляді трупів тварин, які загинули через парвовірусний ентерит, в усіх випадках (n = 17) відмічали ознаки дегідратації і діареї, інші зміни при зовнішньому огляді не реєструвалися. Шкіра була суха й не еластична, видимі слизові оболонки бліді, сухі й матові, шерсть навколо анального отвору, а в деяких і внутрішня поверхня стегон, забруднена фекаліями темно-коричневого кольору.

Під час внутрішнього огляду в усіх випадках виявляли різного ступеня такі патологоанатомічні зміни: запальну гіперемію кровоносних судин і плямисті крововиливи (петехії) в серозній оболонці тонкого відділу кишечника (рис. 19А); наявність рідкого, іхорозного темно-червоного вмісту кишечника; слизова оболонка порожньої і клубової кишок, в частині випадків (n = 4) у дванадцятипалій і сегментарно в порожній кишках, в декількох випадках (n = 2) і ободової, була набрякла, темно-червоного кольору, інколи з ерозіями і

виразками, що є морфологічними ознаками геморагічного ентериту (рис. 19Б) й ентероколіту; збільшені, рожево-червоного або червоного кольору брижові лімфатичні вузли, що є морфологічною ознакою геморагічного й серозно-геморагічного брижового лімфаденіту.



Рис. 19. Макроскопічна картина геморагічного ентериту, характерного для кишкової форми парвовірозу в загиблій собаки: А – запальна гіперемія і плямисті крововиливи (петехії) в серозній оболонці тонкого відділу кишечника; Б – слизова оболонка порожньої і клубової кишок набрякла, інфільтрована геморагічним екссудатом.

Крім змін в кишечнику, в усіх випадках ( $n = 17$ ) виявляли морфологічні ознаки дилатації правої половини серця, венозної гіперемії і набряку легень. Крім того, в даних випадках, реєстрували пасивну венозну гіперемію печінки, нирок і селезінки, що свідчить про порушення кровообігу, як в малому, так і у великому колах кровообігу.

Серце, внаслідок дилатації правого шлуночка, було незначно збільшене, форма змінена до більш округлої за рахунок зміщення верхівки серця вліво (рис. 20). Стінка правого шлуночка внаслідок застійних явищ мішкоподібно розширена і потоншена. У декількох випадках ( $n = 3$ ) спостерігали ознаки концентричної гіпертрофії лівого шлуночка серця. Такі патологічні процеси є морфологічними ознаками компенсованої серцевої недостатності, що виникла як ускладнення хвороби [8].

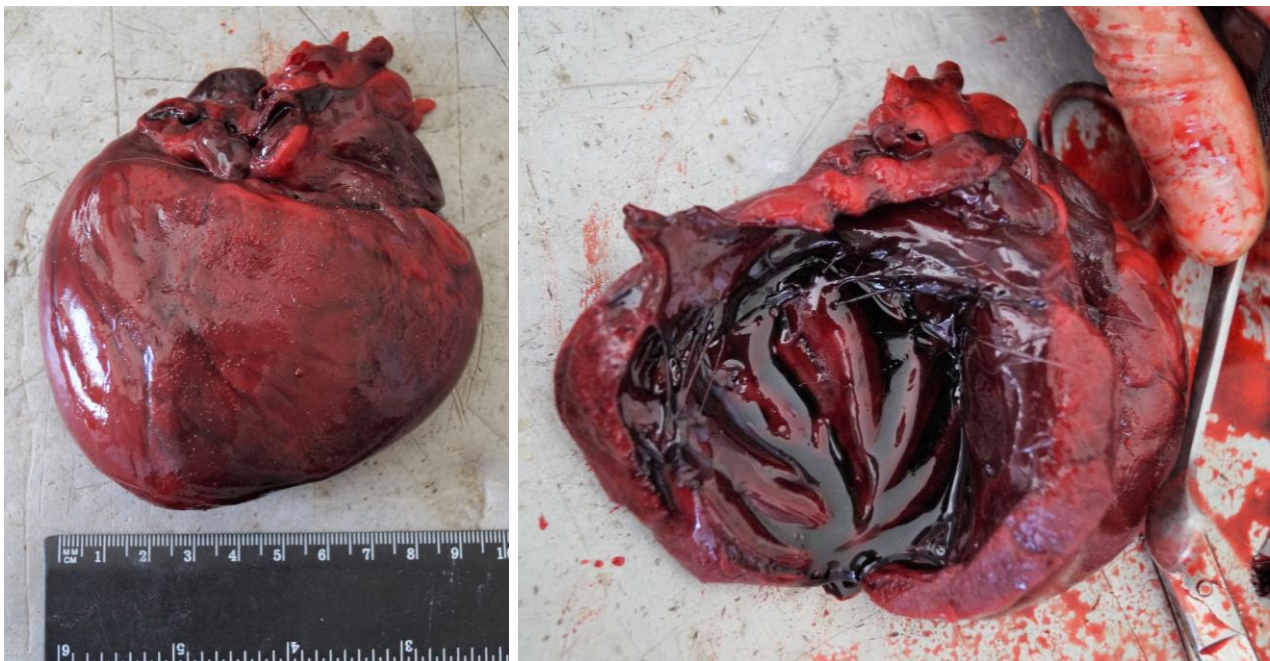
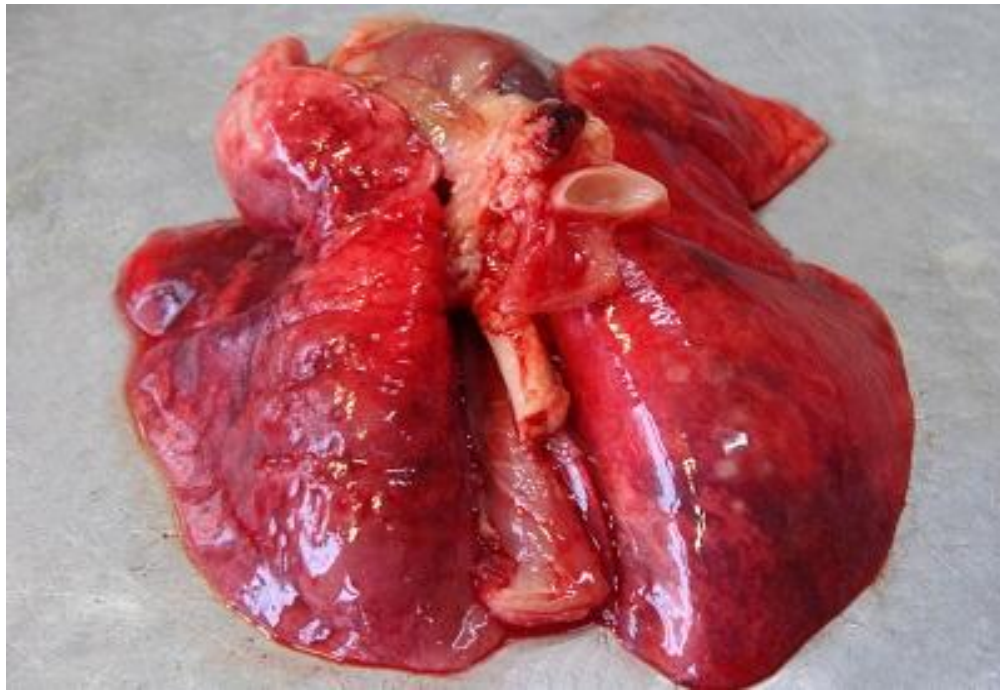
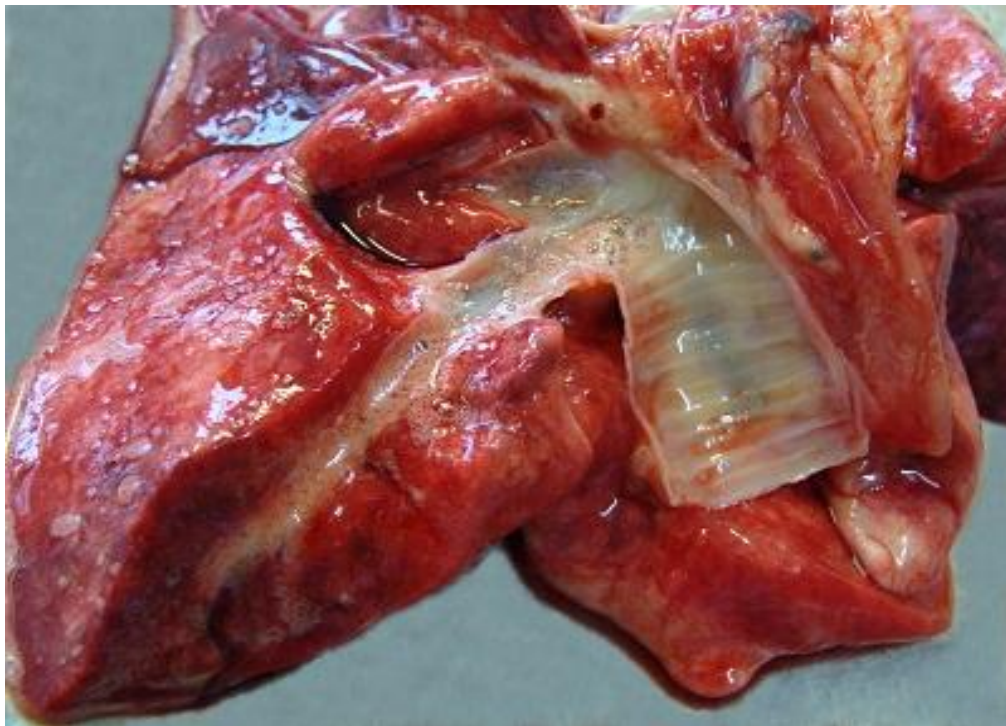


Рис. 20. Макроскопічна картина дилатації правого шлуночка серця

Легені в усіх випадках ( $n = 17$ ) мали рівномірне темно-рожеве забарвлення, тістувату консистенцію (рис. 21А). На розрізі паренхіми, як і в просвіті трахеї і бронхів – рожева піниста рідина, що є морфологічними ознаками їх набряку внаслідок венозної гіперемії (рис. 21Б) [8]. Такі легені важко плавали у воді або повністю занурювались під її поверхню.



А



Б

Рис. 21. Макроскопічна картина набряку легень внаслідок венозної гіперемії

Печінка майже в усіх досліджених випадках ( $n = 16$ ) була збільшена, із заокругленими краями, пружної консистенції темно-вишневого кольору. З поверхні розрізу органу виділялася темно-червона кров, що є ознакою пасивної венозної гіперемії (рис. 22). У більшості випадків виявляли невеликі мультифокальні осередки сірого й глинистого відтінків, що може вказувати на наявність дегенеративних процесів у паренхімі органу.



В одному з досліджених випадків паренхіма печінки набувала жовто-глинистого кольору, в ній спостерігали розсіяні дрібні крапкові крововиливи. Жовчний міхур в декількох випадках був переповнений густою темною жовчю, що може бути ознакою застійних процесів, які розвинулись за життя хворих тварин внаслідок розладів травної системи й харчування.



Рис. 22. Макроскопічна картина пасивної венозної гіперемії печінки

У підшлунковій залозі практично всіх собак, що загинули від кишкової форми парвовірусної інфекції, реєстрували розширення і переповнення кров'ю кровоносних судин, що є морфологічною ознакою запальної гіперемії. Міжчасточкова сполучна тканина була виразно набрякла. У декількох випадках виявляли фокуси петехіальних крововиливів.

Нирки в більшості випадків ( $n = 15$ ) мали темно-вишневий колір (рис. 23А). На розрізі границя між кірковою і мозковою речовинами була згладжена, поверхня розрізу мала підвищену вологість (рис. 23Б). У більшості випадків в паренхімі спостерігали дрібні осередки сіруватого кольору, консистенція нирок була дещо в'ялою.

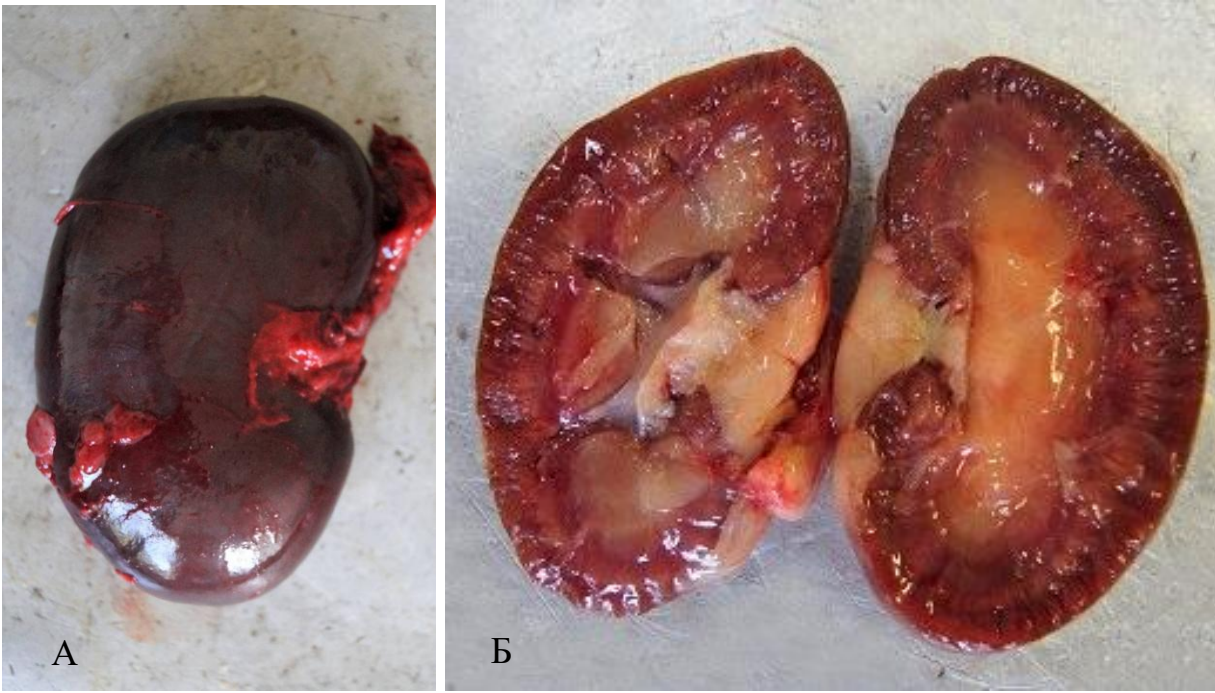


Рис. 23. Макроскопічна картина пасивної венозної гіперемії нирок

Селезінка в більшості випадків ( $n = 14$ ), була темно-вишневого кольору, дещо збільшена, пружної консистенції, мала заокруглені краї. При розрізі паренхіми виділялося багато темної крові, що є ознаками венозного застою органу (рис. 24). У двох випадках селезінка мала ознаки «септичної»: була значно збільшена, на розрізі пульпа вибухала за межі капсули й давала багатий зіскрібок.



Рис. 24. Макроскопічна картина пасивної венозної гіперемії селезінки

Тимус практично у всіх випадках був в'ялої консистенції, блідо-рожевого кольору, зменшений внаслідок атрофії і виснаження лімфоїдної тканини (рис. 25), в новонароджених загиблих цуценят лімфоїдна тканина майже не вирізнялася від оточуючих сполучнотканинних прошарків.



Рис. 25. Макроскопічна картина тимуса, загиблого через парвовіроз цуценя віком 2 міс.

Пасивна венозна гіперемія печінки, нирок і селезінки, які спостерігалися в усіх досліджених випадках, спричинені порушенням гемодинаміки у великому колі кровообігу внаслідок розвитку серцевої недостатності.

Таким чином, маніфестуючими ознаками парвовірусного ентериту на макроскопічному рівні є запальні процеси геморагічного характеру в тонкому, а інколи й в товстому відділах кишечника й регіонарних лімфатичних вузлах [8]. Не характерними, але постійними ознаками, що супроводжували ентерити були: дилатація правого шлуночка серця; пасивна венозна гіперемія печінки, нирок і селезінки; атрофія тимуса; дегідратація організму; венозний застій і набряк легень.

**Результати гістологічного дослідження.** При гістологічному дослідженні патологічного матеріалу від трупів собак ( $n = 17$ ), які загинули через парвовірусний ентерит, відповідно до виявлених макроскопічних змін

виявляли мікроскопічні зміни в порожній і клубовій кишках, в частині випадків (n = 4) у дванадцятипалій і сегментарно в порожній кишках у вигляді геморагічного ентериту (рис. 26).

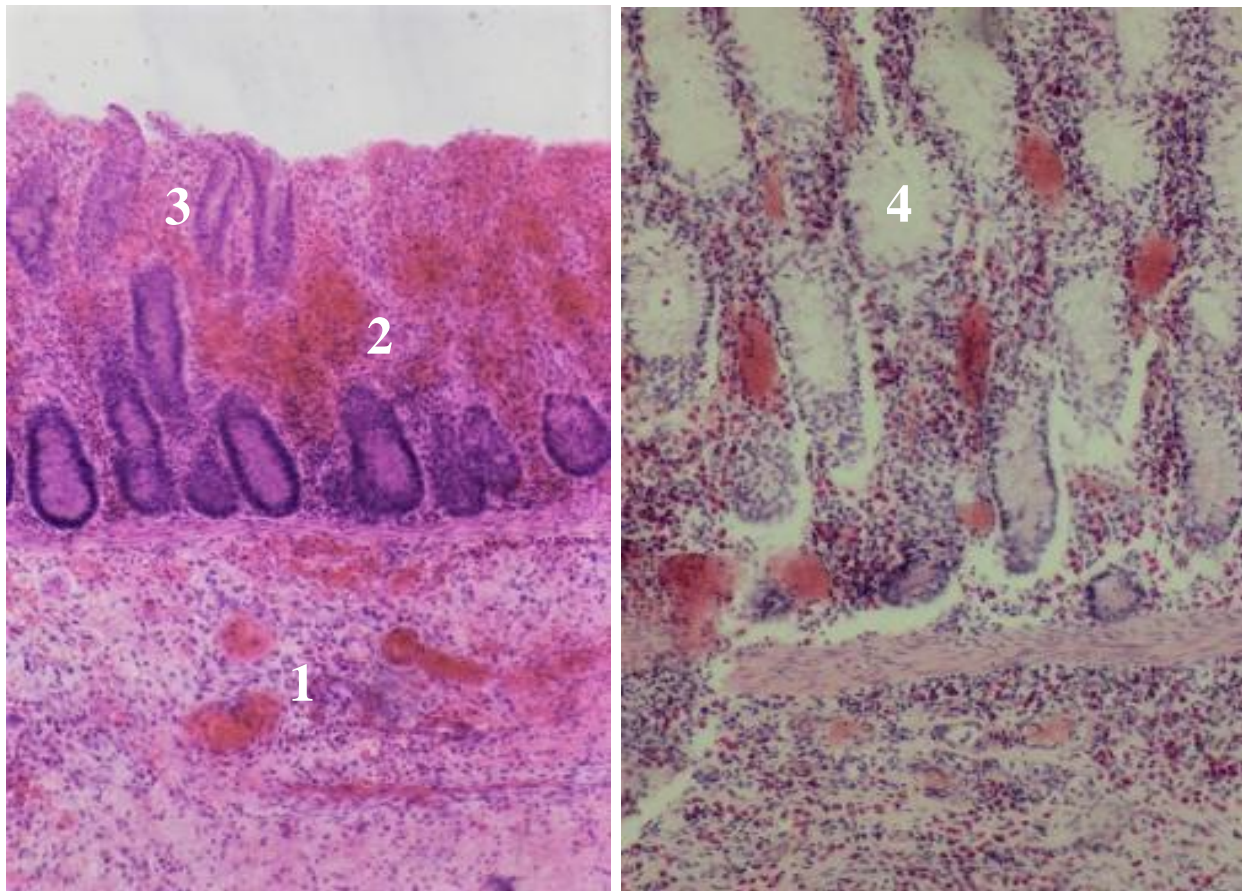


Рис. 26. Гістопатологічна картина геморагічного ентериту:  
1 – запальна гіперемія судин підслизової основи порожньої кишки; 2 – інфільтрація геморагічним ексудатом власне слизової оболонки; 3 – руйнування і злипання ворсинок слизової оболонки; 4 – розширення крипт через некроз гермінативного епітелію. Гематоксилін й еозин  $\times 70$ ;  $\times 100$ .

У підслизовій основі спостерігали розширення і переповнення кров'ю судин. Власне слизова оболонка уражених кишок була інфільтрована геморагічним ексудатом, в якому переважали еритроцити, спостерігали некроз окремих епітеліальних клітин. Значні зміни спостерігали в криптах, в яких гермінативний епітелій, внаслідок репродукції в клітинах вірусів, зазнавав некрозу. Некробіоз епітеліоцитів проявлявся набуханням і вакуолізацією клітин, поступовим розчиненням ядер і некрозом клітин (рис. 27), внаслідок чого просвіт крипт ставав розширеним і заповнювався клітинним детритом.

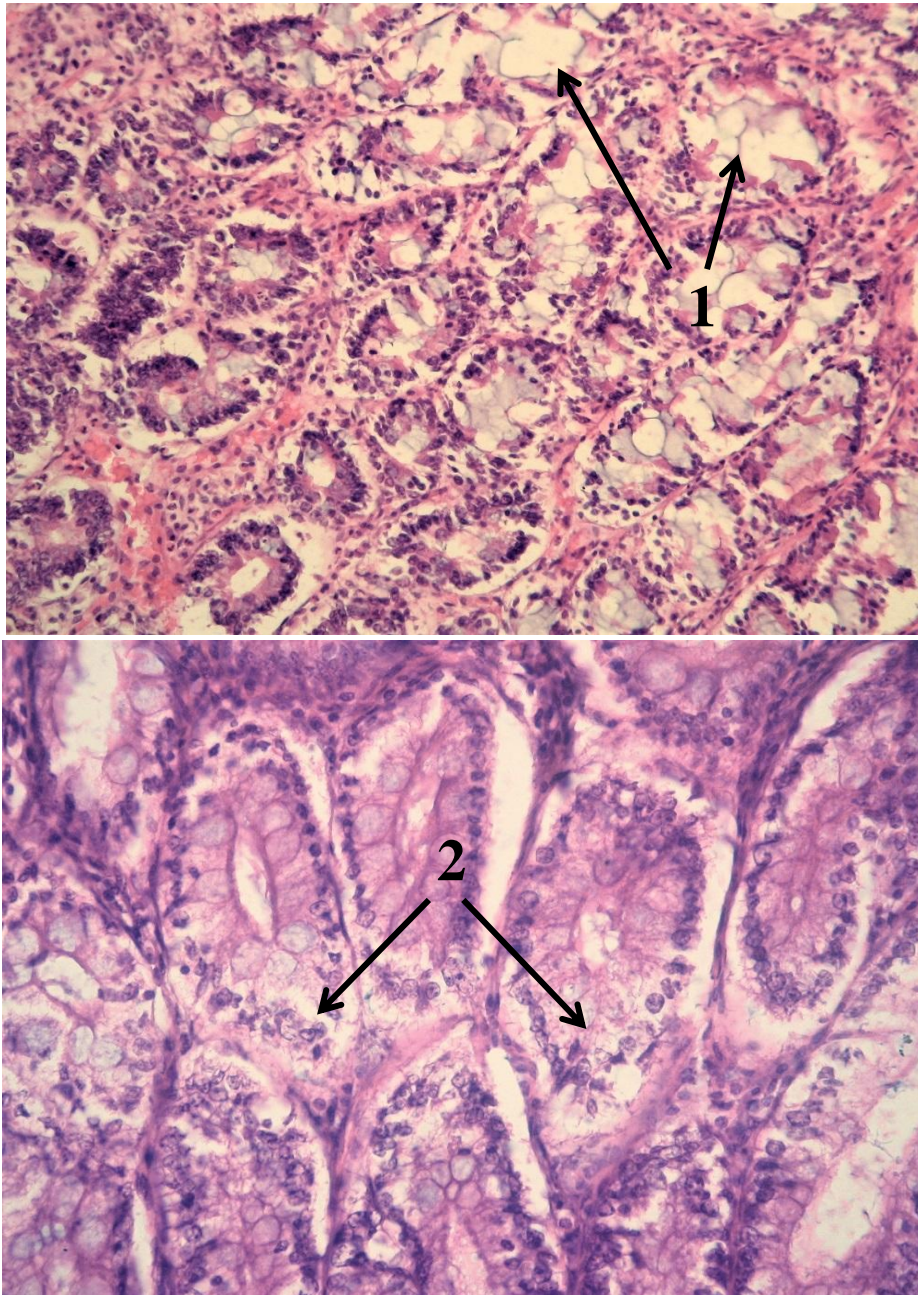


Рис. 27. Гістопатологічна картина некробіозу гермінативного епітелію крипт:  
1 – вакуолізація і лізис епітеліоцитів; 2 – каріопікноз і каріолізис зародкового епітелію крипт.  
Гематоксилін й еозин  $\times 200$ ;  $\times 400$ .

У деяких ядрах уражених епітеліоцитів крипт виявляли тільця-включення (рис. 28). Такі ядра набухають і мають переважно ознаки лізису і рексису, з часом просвіт крипт заповнюється клітинним детритом.

Ураження слизової оболонки супроводжувалося утворенням значного запального інфільтрату, що складається переважно з еозинофілів і лімфоцитів. Цей інфільтрат був помічений у власній пластинці та в криптах в поєднанні з епітеліальним некрозом (рис 29).

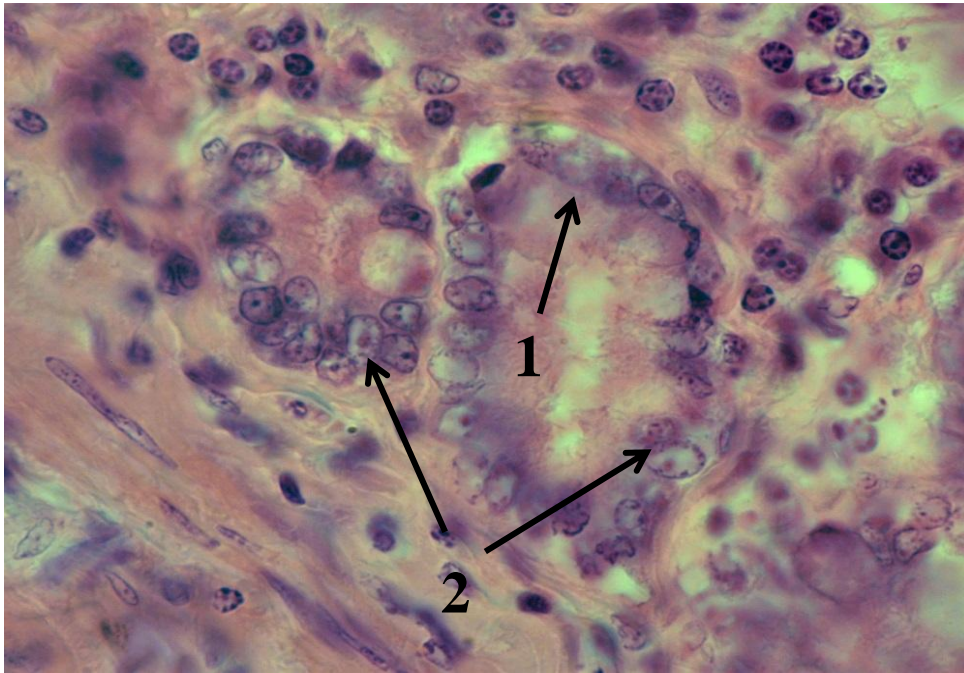


Рис. 28. Гістопатологічна картина некробіозу гермінативного епітелію крипт:  
1 – набухання і лізис ядер епітеліоцитів; 2 – тільця-включення в ядрах епітеліоцитів.  
Гематоксилін й еозин  $\times 700$ .

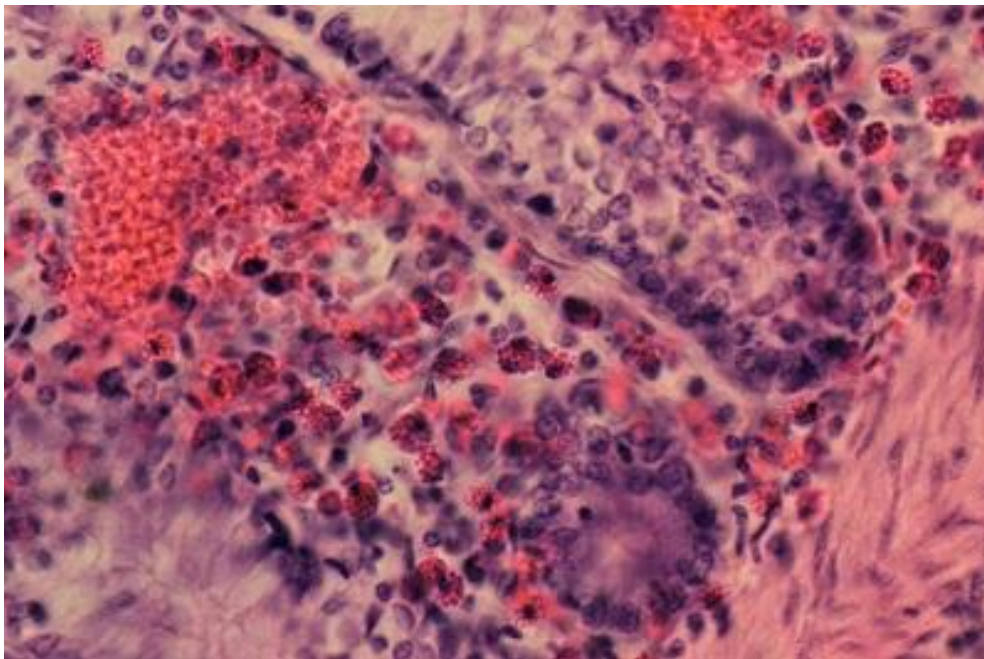


Рис. 29. Гістопатологічна картина запальної інфільтрації власної пластинки та крипт  
Гематоксилін й еозин  $\times 400$ .

Кишкові лімфоїдні вузлики і Пейєрові плямки були спустошеними (рис. 30). Кількість лімфоцитів у лімфоїдних вузликах слизової оболонки зменшена внаслідок їх коагуляційного некрозу і ураження гермінативних клітин вірусом.

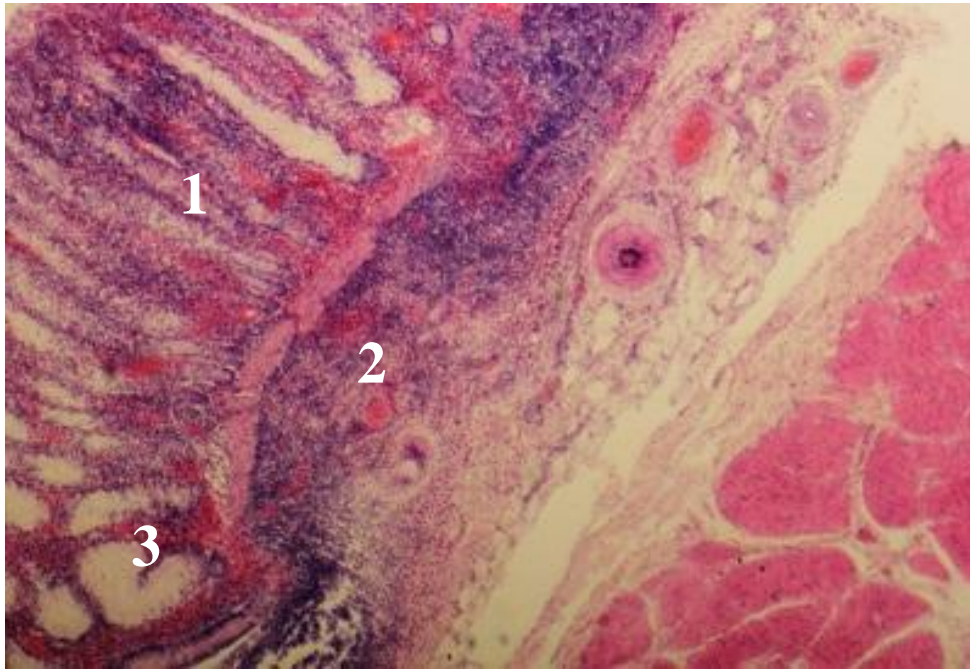


Рис. 30. Гістопатологічна картина геморагічного ентериту:  
1 – інфільтрація геморагічним ексудатом власне слизової оболонки; 2 – спустошений лімфоїдний вузлик в підслизовій основі порожньої кишки; 3 – розширені крипти. Гематоксилін й еозин  $\times 100$ .

Крім лімфоїдних утворень кишкової стінки, відповідно до виявлених макроскопічних змін, спостерігали виснаження і спустошення лімфоцитів з кіркової зони брижових лімфатичних вузлів. Гермінативні центри лімфоїдних вузликів спустошені, крім стромальної основи ретикулярних клітин. Ступінь ураження мантиї, що оточує вузлики кортексу, менша, ніж зародкових центрів. Аналогічні ураження виявляли в селезінці та тимусі. Кора тимуса була майже виснажена на дрібні лімфоцити, а між кірковою та мозковою речовинами різниці майже не було.

При мікроскопічному дослідженні печінки в усіх випадках ( $n = 17$ ) відмічали розширення і переповнення кров'ю синусоїдних капілярів, особливо в центрі часточок (рис. 31А), деструкцію балкової структури печінки. Виявляли зернисту дистрофію гепатоцитів. У окремих випадках виявляли невеликі осередки жирової дистрофії з утворенням характерних вакуолей різних розмірів у цитоплазмі клітин [8]. Виходячи з особливостей дистрофічних змін гепатоцитів і враховуючи, що зерниста дистрофія нерідко є початковою стадією інших видів дистрофій, ми спостерігали, що гепатоцити спочатку зазнають

зернистої дистрофії, яка прогресує і переходить у гідропічну дистрофію, що характеризується лізисом структурних компонентів цитоплазми з наступним руйнуванням клітини (рис. 31Б).

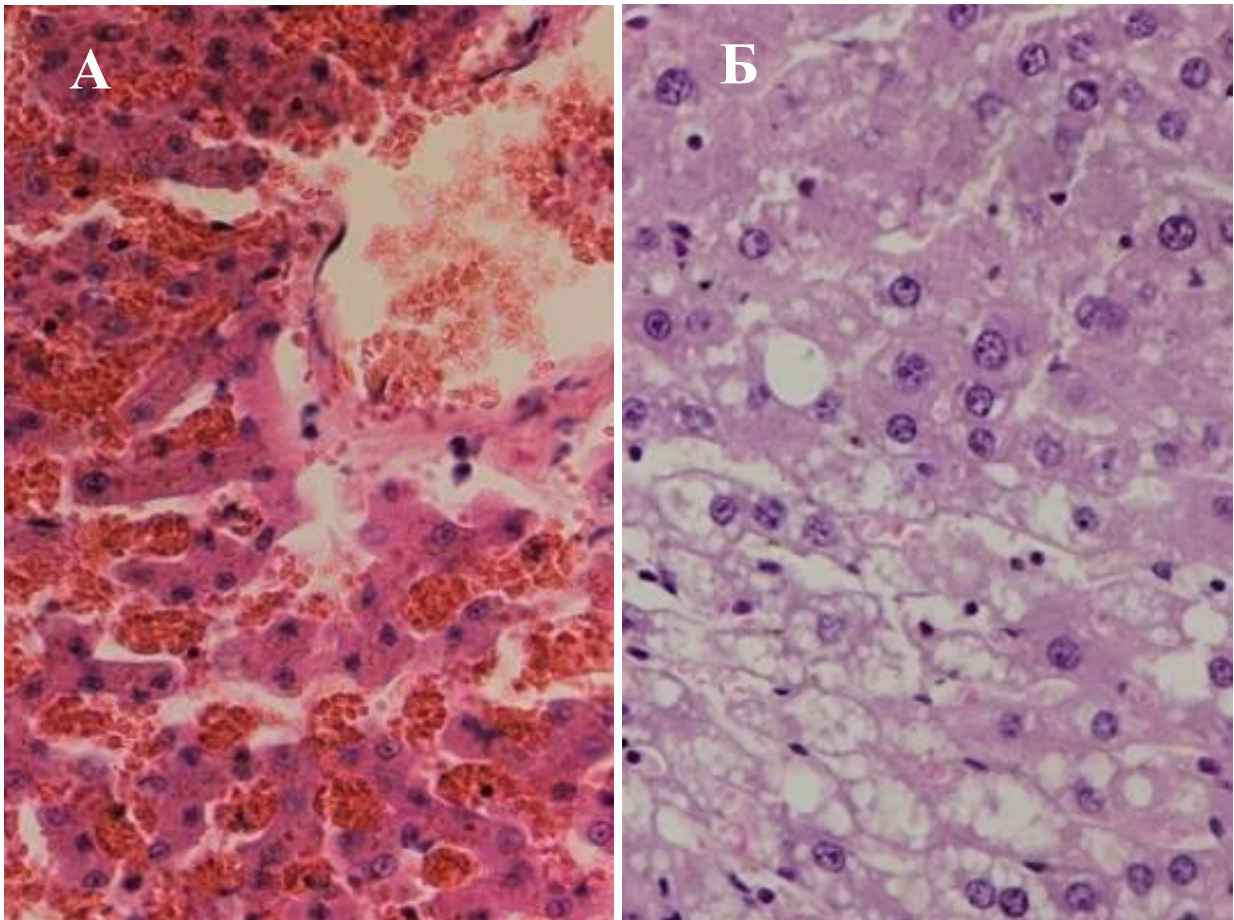


Рис. 31. Гістопатологічна картина печінки за парвовірозу:  
А – венозна гіперемія синусоїдних капілярів; Б – зерниста і гідропічна дистрофія гепатоцитів. Гематоксилін й еозин  $\times 200$ ;  $\times 400$ .

Дистрофічні зміни гепатоцитів супроводжувались порушенням впорядкованої балкової структури печінкових часточок і зменшення просвіту внутрішньочасточкових капілярів, аж до повної обструкції частини з них.

Запальна інфільтрація печінки в хворих на кишкову форму парвовірусної інфекції собак в жодному з випадків нами встановлена не була, так само як і будь-які зміни з боку Купферовських клітин. Це дає підстави стверджувати, що дистрофічні зміни гепатоцитів і руйнування частини цих клітин не були пов'язані з запаленням печінки. Хоча поодинокі випадки некротизуючого гепатиту за парвовірозу було описано [102]. На нашу думку, встановлені нами



мікроскопічні зміни печінки могли бути зумовленими токсичним навантаженням на орган та (або) порушенням загальної гемодинаміки в організмі в цілому [9].

Мікроскопічні зміни екзокринної частини підшлункової залози були строкатими. Частина часточок підшлункової залози знаходилась у стані гіперсекреції. Така гіперсекреція супроводжувалась утворенням поодиноких кіст неправильної форми різних розмірів. В інших ділянках органу всі ацинарні клітини перебували в стані зернистої дистрофії. У ділянках дистрофічних змін ацинарних клітин виявлялись осередки їх некрозу (рис. 32).

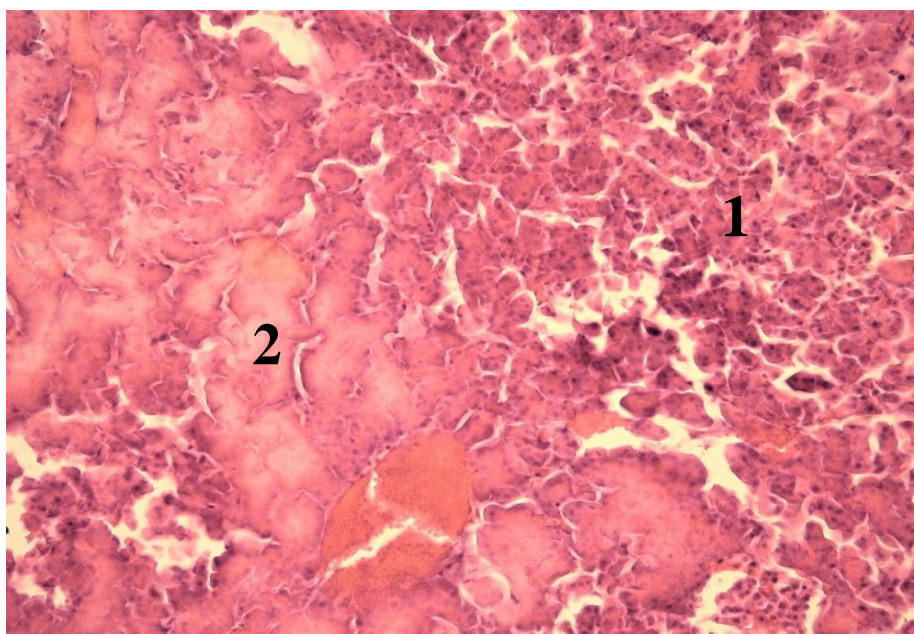


Рис. 32. Гістопатологічна картина підшлункової залози за парвовірозу:  
1 – зерниста дистрофія ацинарних клітин; 2 – осередок некрозу. Гематоксилін й еозин  $\times 100$ .

У панкреатичних острівцях реєструвались зерниста дистрофія, руйнування та некротичні зміни усіх типів інсулярних клітин (А-, В-, D-, D<sub>1</sub>- і PP-). Місцями спостерігались відносно великі осередки коагуляційного некрозу, які охоплювали як екзокринну, так і ендокринну частини органу.

При гістологічному дослідженні в печінці та підшлунковій залозі спостерігали втрату частини клітин, які забезпечують специфічні функції цих органів. Така втрата відповідно до сучасних уявлень, призводить до функціональної недостатності печінки та підшлункової залози. На підставі цього можна стверджувати, що кишкова форма парвовірусної інфекції собак

призводить до розвитку гепато-панкреатичного синдрому [9]. У роботі I. Kalli та співав. (2010) було показано, що 50% собак з ПВЕ мали легкий гострий панкреатит.

У нирках в усіх випадках ( $n = 17$ ) були виявлені, відповідно до описаних макроскопічних змін, морфологічні ознаки пасивної венозної гіперемії і зернистої дистрофії епітелію звивистих каналців (рис. 33) [7, 8].

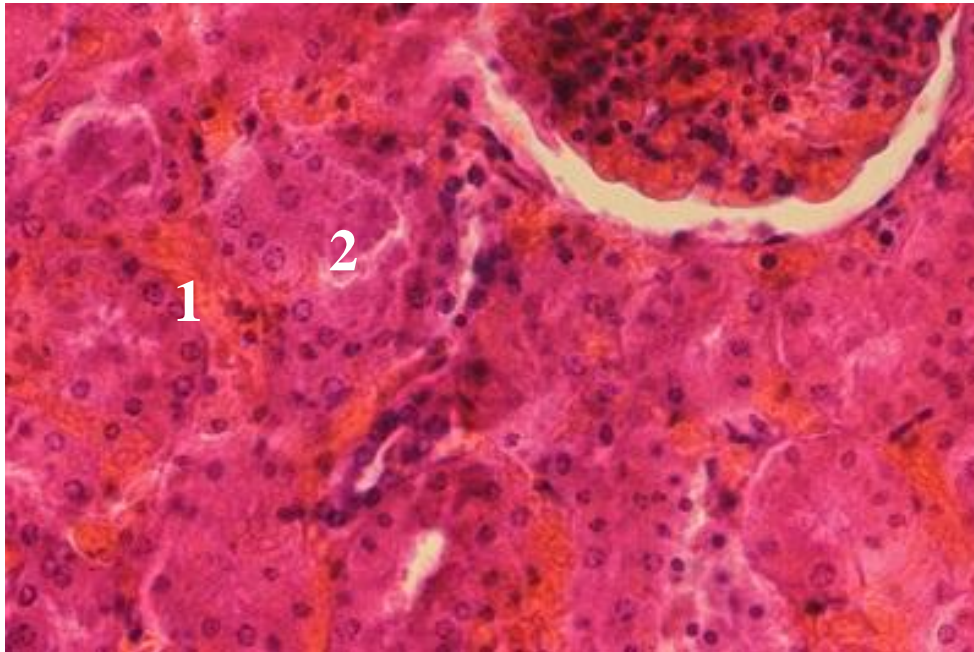


Рис. 33. Гістопатологічна картина нирки за парвовірозу:  
1 – венозна гіперемія капілярів; 2 – зерниста дистрофія епітелію звивистих каналців.  
Гематоксилін й еозин  $\times 400$ .

За міокардіальної форми, при зовнішньому огляді трупів загиблих цуценят в більшості випадків відзначалася синюшність видимих слизових оболонок, інші макроскопічні зміни при зовнішньому огляді не реєструвалися. При проведенні патологоанатомічного розтину трупів загиблих тварин в більшості випадків ( $n = 6$ ) виявляли збільшення серця з виразним розширенням шлуночків (рис. 34). Унаслідок розширення камер серця відбувалося збільшення його розмірів і зміна форми до більш округлої (рис. 35). Його кровоносні судини були розширені, переповнені кров'ю. У 2-х випадках реєструвалося розширення лише правої половини органу зі зміщенням верхівки серця вліво.



Рис. 34. Макроскопічна картина ураження серця в загиблого через парвовіроз новонародженого цуценя



Рис. 35. Макроскопічні зміни в серці, характерні для міокардіальної форми парвовірозу в новонароджених цуценят

У таких випадках виявляли тільки морфологічні ознаки венозного застою і набряку легень. У міокарді часто виявляли майже білі ішемічні ділянки у вигляді смужок або плямок (рис. 36). При цьому такі осередки в різних цуценят мали різні розміри, форму і локалізацію. Консистенція змінених ділянок була

пружною. У одному випадку міокард був дифузно блідо-сірого, майже білого кольору (рис. 37).



Рис. 36. Макроскопічні зміни в серці, характерні для міокардіальної форми парвовірозу в новонародженого цуценяти

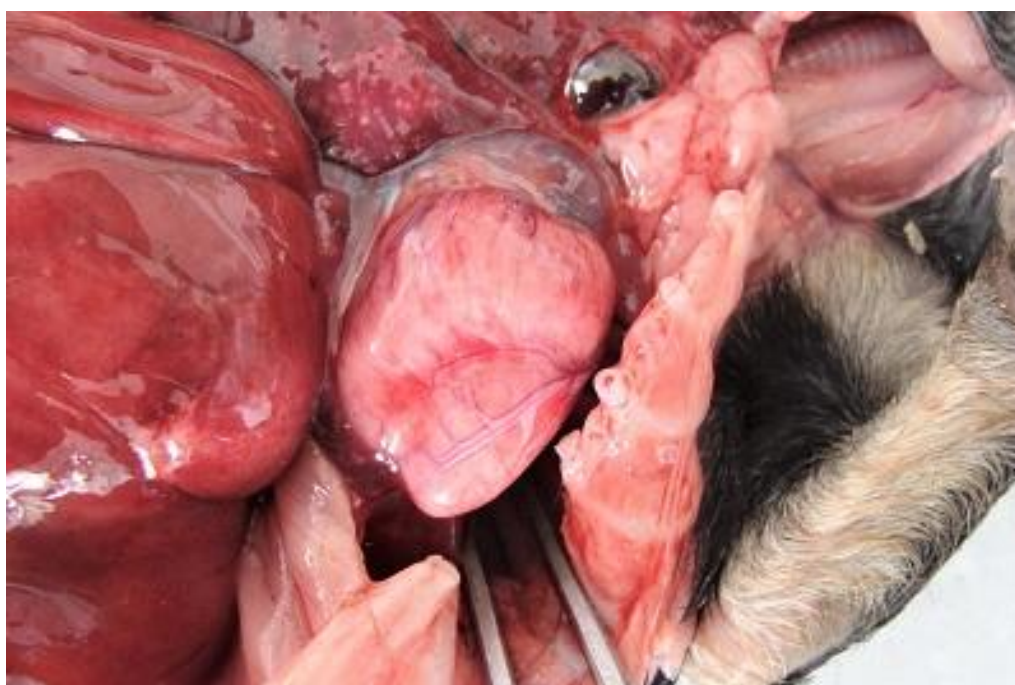


Рис. 37. Макроскопічні зміни в серці, характерні для міокардіальної форми парвовірозу в новонародженого цуценяти

У випадку змішаної форми, характерної також для цуценят, до ознак міокардіальної форми приєднувались запальні зміни в тонкому відділі кишечника. В одному випадку в загиблого цуценяти спостерігали ознаки серозно-катарального ентериту (рис. 38), який супроводжувався серозним брижовим лімфаденітом.



Рис. 38. Макроскопічна картина змішаної форми парвовірозу в загиблого цуценяти: 1 – запальна гіперемія судин серозної оболонки тонкого відділу кишечника; 2 – серозний брижовий лімфаденіт; 3 – серозно-катаральний ентерит.

У двох цуценят зі змішаною формою були виявлені ознаки геморагічного ентериту (рис. 39). Стінка тонкого кишечника практично на всьому протязі була набрякла і червоного кольору внаслідок інфільтрації геморагічним ексудатом.

У легенях, як і в просвіті трахеї і бронхів, при їх розрізі виділяється рожева піниста рідина. Вони мали тістувату консистенцію, рівномірне темно-рожеве забарвлення (рис. 40.). Шматочки органу важко плавали у воді. Такі

морфологічні ознаки є еквівалентом набряку легень внаслідок венозного застою.



Рис. 39. Макроскопічна картина геморагічного ентериту за змішаної форми парвовірозу в загиблого цуценяти.



Рис. 40. Макроскопічні зміни в легенях загиблого цуценяти, характерні для венозної гіперемії і набряку.

У печінці й нирках цуценят спостерігали морфологічні ознаки пасивної венозної гіперемії. При цьому печінка мала дифузно темно-червоний колір, з

поверхні розрізу виділялася темно-червона кров. Проте значне збільшення органу в жодному з випадків не реєструвалось (рис. 41).



Рис. 41. Макроскопічні зміни в печінці загиблого цуценяти, характерні для венозної гіперемії

Нирки набували синюшного відтінку. На розрізі границя між кірковою і мозковою речовинами була згладжена, поверхня розрізу мала підвищену вологість. Слід відмітити, що венозний застій печінки і нирок виявлявся саме в тих цуценят ( $n = 6$ ), в яких було знайдено розширення лівого шлуночка серця.

Таким чином, неспецифічними але постійними морфологічними ознаками, що виникали внаслідок порушення кровообігу й серцевої недостатності були венозна гіперемія печінки й нирок і набряк легень.

При патогістологічному дослідженні, в серці крім осередків некрозу, виявляли ознаки паренхіматозного (альтеративного) міокардиту. Виразні зміни локалізувалися як в паренхімі органу, так і в стромі. Артерії, артеріоли, вени і венули були розширені, переповнені кров'ю (рис. 42). У стромі органу спостерігали ознаки набряку, в результаті виходу за межі судин рідкої частини крові (рис. 43). При цьому багато пучків колагенових волокон були нерівномірно потовщені й мали гомогенний вигляд, окремі волокна в складі пучків не диференціювалися. Частина колагенових волокон і їх пучків при зафарбовуванні гематоксиліном і еозином були помірно чи виразно

базофільними, що свідчить про зміни їх фізико-хімічних властивостей. Частина колагенових волокон піддавалася лізису.

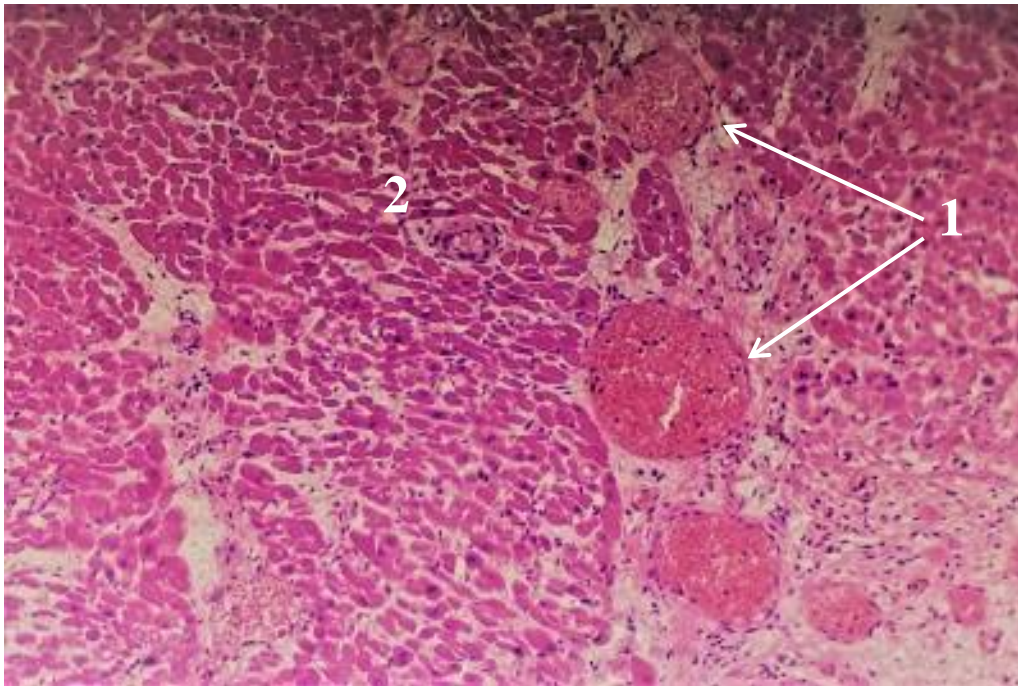


Рис. 42. Гістологічна картина парвовірусного міокардиту: 1) запальна гіперемія судин міокарду; 2) м'язові волокна міокарду в поперечному розрізі. Гематоксилін й еозин  $\times 100$ .

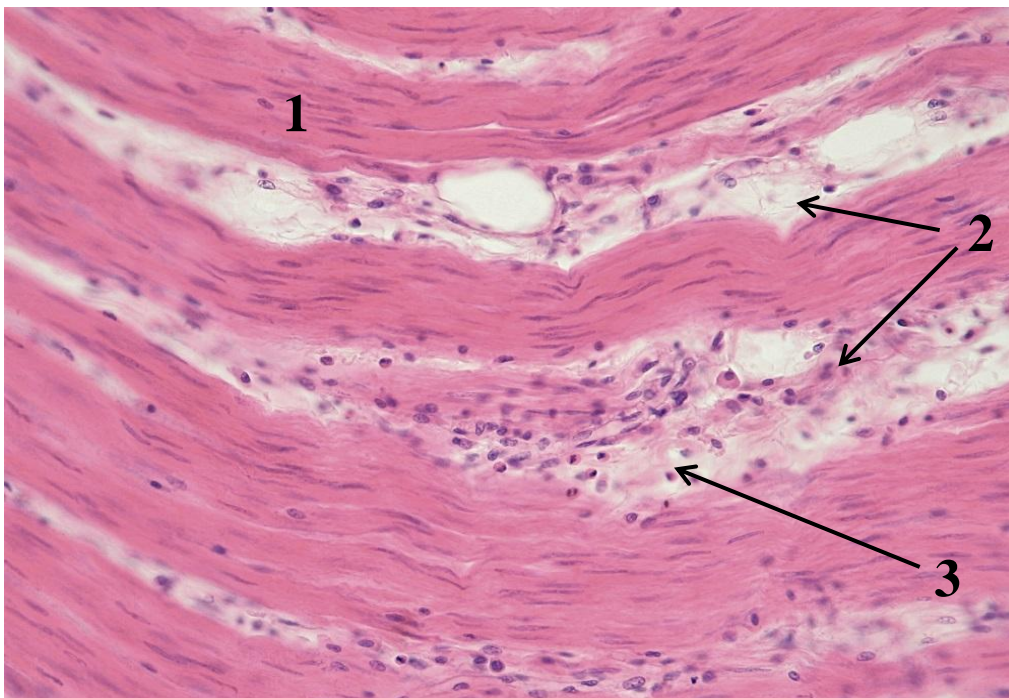


Рис. 43. Гістологічна картина парвовірусного міокардиту: 1) м'язові волокна міокарду в поздовжньому розрізі; 2) набряк сполучнотканинної стромы міокарду; 3) лізис м'язових волокон. Гематоксилін й еозин  $\times 200$ .



Між пучками м'язових волокон у стромі спостерігали осередки запального інфільтрату, в якому переважали лімфоцити і моноцити (рис. 44). Проте місцями виявляли невеликі осередки скупчень еозинофілів.

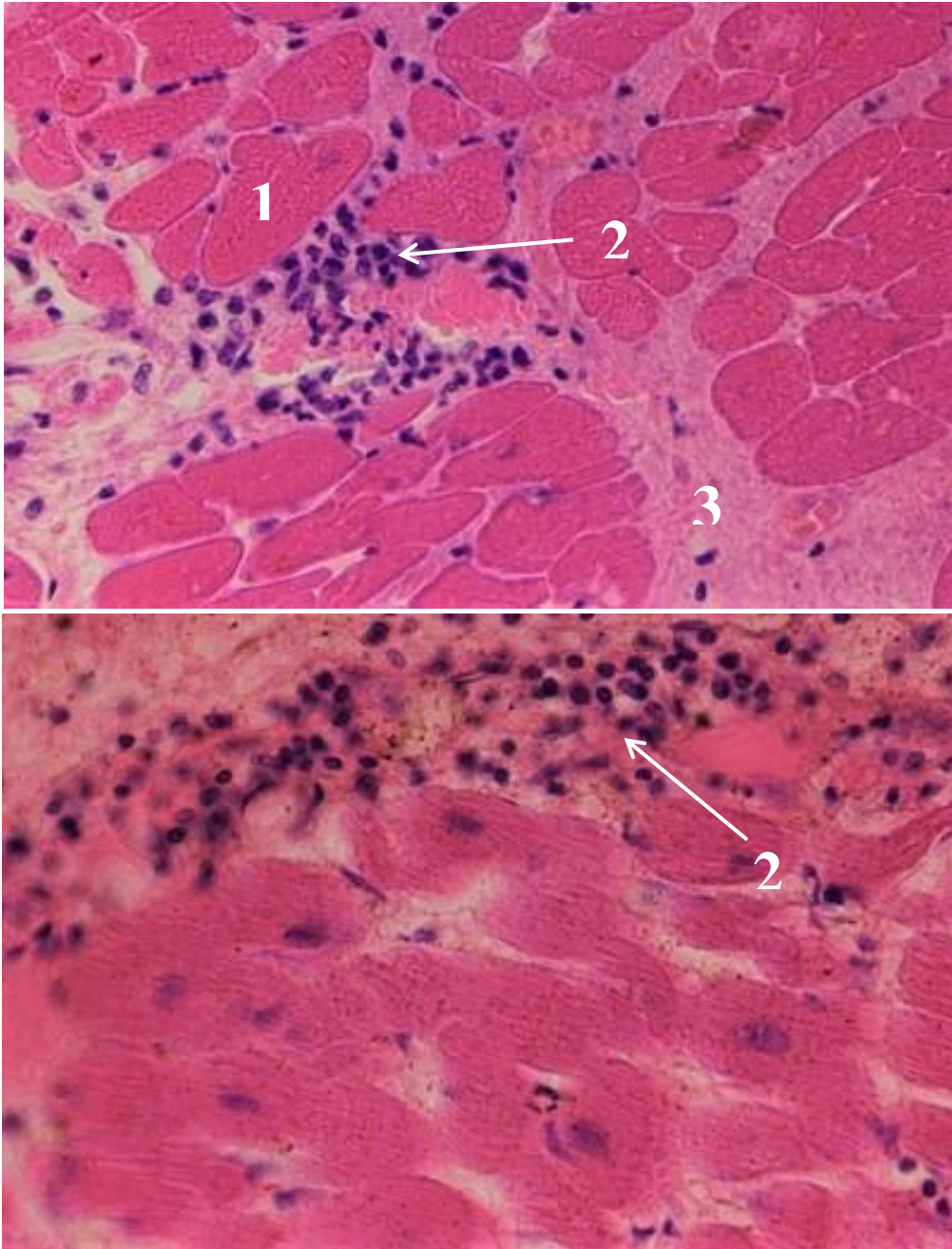


Рис. 44. Патогістологічна картина парвовірусного міокардиту: 1) м'язові волокна в поперечному розрізі; 2) клітини запального інфільтрату в сполучнотканинній стромі; 3) серозно-запальний набряк стромі міокарду. Гематоксилін й еозин  $\times 300$ ,  $\times 400$ .

Більшість кардіоміоцитів перебувала в стані зернистої та гіалінокраплинної дистрофії (рис. 45), зумовлених порушенням кровообігу і набряком

в результаті запальної реакції. У таких клітинах цитоплазма була зернистою, пінистою і містила вакуолі. У ядрах деяких з них виявлялись еозинофільні

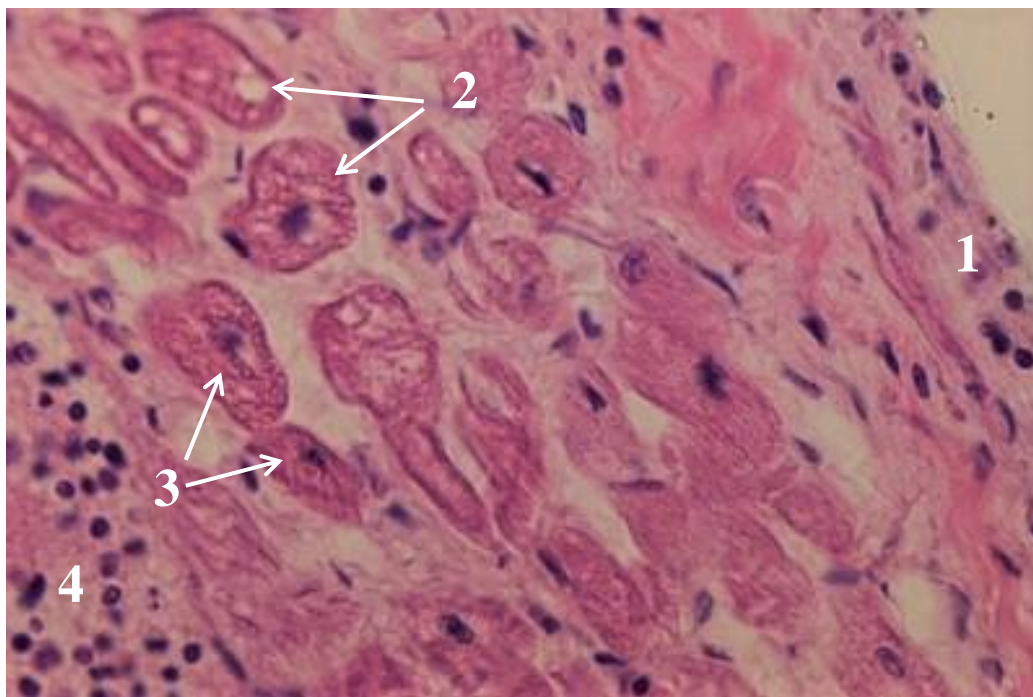


Рис. 45. Патогістологічна картина дегенеративних змін за парвовірусного міокардиту: 1) ендокард; 2) зерниста і гіаліно-краплинна дистрофії кардіоміоцитів; 3) каріолізис; 4) клітини запального інфільтрату в сполучнотканинній стромі. Гематоксилін й еозин  $\times 700$ .

тілець-включення, що мали різні форму, розміри і локалізацію (рис. 46). Частина ядер кардіоміоцитів, які містили еозинофільні тілець-включення, втрачали свою правильну округлу чи овальну форму. Форма тілець-включень в більшості випадків була округлою чи овальною, але в деяких ядрах вони мали неправильну форму. У більшості випадків такі включення локалізувались на периферії ядра, але в окремих кардіоміоцитах займали центральну частину ядра, відтісняючи нуклеоплазму в периферичні його відділи. Розміри тілець-включень також були різними. У одних клітинах вони займали  $16,4 \pm 2,7$  % загальної площі ядра. Хроматин при цьому був нерівномірно більш інтенсивно зафарбований, ніж в ядрах кардіоміоцитів, які не містили тілець-включень. У інших кардіоміоцитах тілець-включення мали більші розміри, сягаючи  $88,7 \pm 6,4$  % загальної площі ядра. Хроматин при цьому був зафарбований набагато більш інтенсивно, ніж в ядрах клітин, які не містили тілець-включень.

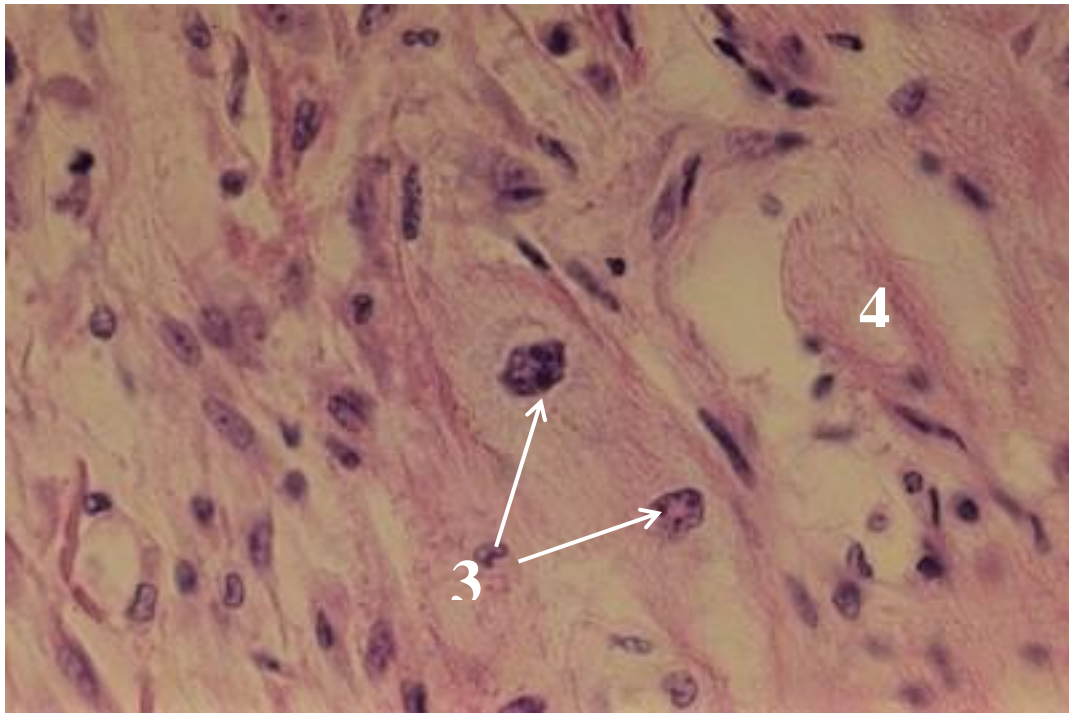
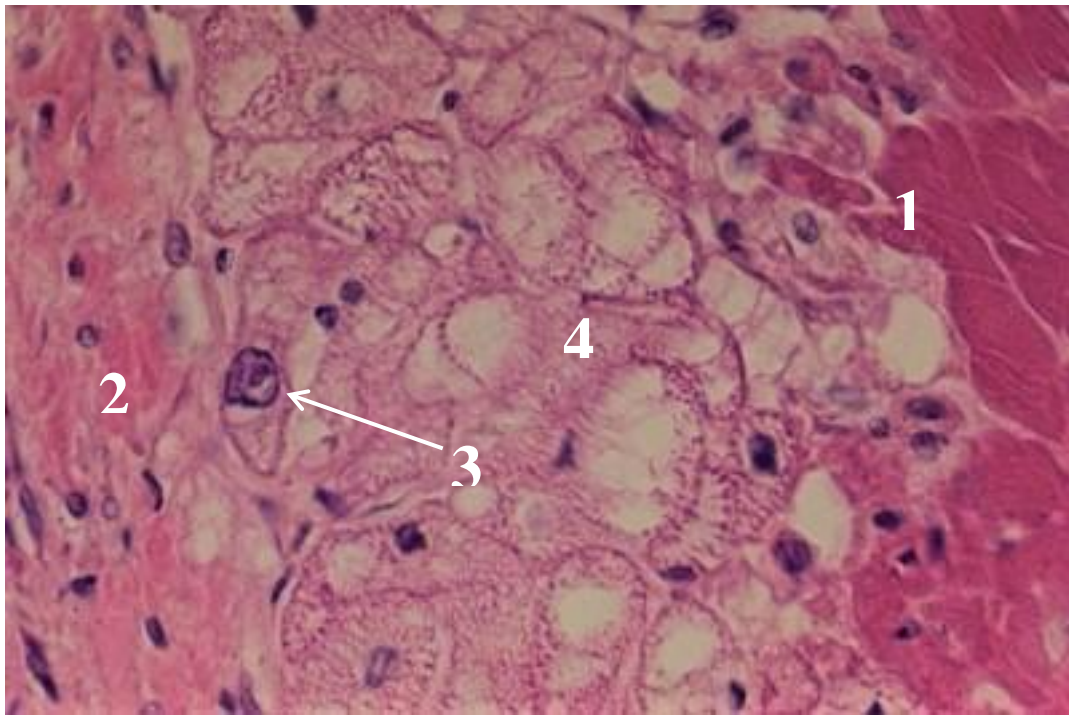


Рис. 46. Патогістологічна картина парвовірусного міокардиту: 1) міокард; 2) ендокард; 3) еозинофільні тільця-включення в ядрах кардіоміоцитів; 4) некроз кардіоміоцитів. Гематоксилін й еозин  $\times 700$ ,  $\times 1000$ .

У епікарді й ендокарді мікроскопічні зміни в жодному з випадків нами знайдені не були. У легенях, загиблих цуценят виявляли мікроскопічні зміни характерні для венозного застою і набряку. Судини мікроциркуляції були розширені, стінки альвеол просочені серозною рідиною, просвіти альвеол також містили набрякову рідину, яка блідо фарбувалась еозином.

Таким чином, в загиблих цуценят ( $n = 8$ ) віком від 1 доби до 4-х тижнів, які гинули раптово, без клінічних ознак або з задишкою, виявляли патоморфологічні ознаки міокардіальної форми парвовірусної інфекції. Хоча є повідомлення Judge R. P. (2015), Li R. та Humm K. R. (2015), що міокардит зараз є надзвичайно рідкісним проявом CPV інфекції, оскільки усувається в популяціях собак через поширену вакцинацію [73, 82]. Аналіз ПЛР при проведенні розтину 27 собак з дилатаційною кардіоміопатією або міокардитом не виявив CPV в жодному із зразків, тому CPV інфекція, ймовірно, не є частою причиною серцевих захворювань, також повідомляють [60]. Але дані J. Ford та співав. (2017) свідчать про те, що міокардіальна інфекція CPV-2 в даний час є актуальною причиною ураження серця у собак. За результатами дослідження авторами архівів 2007–2015 років, було встановлено статистично значимий зв'язок між наявністю уражень міокарда та ДНК CPV-2 [53].

При інфікуванні протягом 2 тижнів після народження або, рідше, у кінці внутрішньоутробного періоду, цуценята чутливі до інфікування кардіоміоцитів з подальшим некротизуючим міокардитом, що призводить до високої смертності. За повідомленнями J. Ford та співав. (2017) та E. Kilian і співав. (2018), інфекція міокарда часто асоціюється з серцевою недостатністю або раптовою смертю у віці від 3 до 4 тижнів [53, 79]. F. Jiang (2018), E. Kilian і співав. (2018) також спостерігали міокардит у цуценят віком 4 - 6 тижнів, часто без симптомів або лише з легкою діареєю, скавчанням, ціанозом слизових оболонок, утрудненим диханням, швидким і слабким пульсом і часто протягом декількох годин раптовою смертю, яка, ймовірно, обумовлена гострою дихальною недостатністю [71, 79].

Одже, міокардит парвовірусної етіології на підставі результатів патологоанатомічного розтину чітко диференціюється від інших смертельних хвороб, що уражають цуценят. Тому, на нашу думку, міокардіальну форму парвовірусної інфекції собак можна називати «парвовірусний міокардит» [2].

За результатами нашого дослідження морфологічні критерії, на яких базується патоморфологічна діагностика кишкової форми парвовірусної

інфекції в собак включають: 1) геморагічний ієюно-ілеїт; 2) геморагії в серозній і слизовій оболонках тонкого відділу кишечника; 3) геморагічний брижовий лімфаденіт; 4) виснаження і некроз лімфоїдної тканини стінки кишечника, брижових лімфатичних вузлів, тимуса і селезінки; 5) дегідратація організму.

Міокардіальна форма хвороби, яку спостерігали в цуценят віком від 1 доби до 4-х тижнів, проявлялася наступними характерними морфологічними змінами: 1) лімфоїдоцитарний (негнійний) міокардит; 2) еозинофільні тільця-включення в ядрах кардіоміоцитів; 3) набряк сполучнотканинної строми серця; 4) зерниста і гіаліно-краплинна дистрофії кардіоміоцитів; 5) некроз кардіоміоцитів з деструкцією м'язових волокон міокарду.

Крім характерних патологічних змін, в частини загиблих тварин під час розтину часто виявляли морфологічні ознаки різноманітних ускладнень основного процесу в травній системі, таких як: жовчний рефлюкс, різного характеру запалення підшлункової залози, шлунка. Також на фоні основного захворювання, в організмі собак розвивалися загальнопатологічні процеси, що виникають за будь-якої хвороби, як ускладнення. Такі неспецифічні зміни проявлялися венозним повнокрів'ям печінки, нирок, селезінки, легень з наступним їх набряком, а також дистрофічні й некротичні процеси в паренхіматозних органах.

## Заклучення

Собака стала незамінною в житті людини як втілення любові та ласки. Собаки мають різноманітну корисність, починаючи від стеження, полювання, бойових знарядь, загонів з виявлення бомб і до цілителя як фізичних, так і психічних проблем людини, виявлення злочинців і керівництва сліпими людьми. З огляду на потребу собак у вище зазначених аспектах, необхідно вивчати різні захворювання, які призводять до високої захворюваності й смертності. Серед вірусних захворювань переважно трапляються парвовірусна інфекція собак, чума собак, коронавірусна інфекція, гепатит собак, парагрип і сказ [24]. Захворювання, які зумовлені парвовірусами, широко розповсюджені і завдають значних економічних збитків тваринництву багатьох країн, у тому числі України [11].

Колективне утримання собак має більш високий ризик зараження парвовірусом, залежно від багатьох факторів, таких як імунізація популяції, щільність популяції, санітарні умови, протоколи ізоляції нових собак і швидкість передачі. Вірус стійкий до більшості дезінфікуючих засобів і його не легко видалити із забрудненого середовища, особливо коли присутній органічний матеріал, або з ґрунту й трави [108].

Нині минуло більше 30 років з моменту появи CPV-2; однак захворювання, спричинене CPV-2, не було визнаним, поки важка чи смертельна хвороба не вплинула на велику кількість собак та інших собачих [71]. Незважаючи на широкомасштабну вакцинацію, CPV залишається поширеним захворюванням собак, а також виникли нові генетичні та антигенні варіанти, а іноді і досягли високої частоти в певних географічних регіонах або в світі [67].

Однак в CPV 2 постійно продовжуються мутації, що призводить до еволюції нових варіантів CPV 2. Наприклад, варіант CPV 2a Pe324 та варіант CPV 2c Glu426 з'явилися в світі. Додаткові випадки CPV 2 потрібно досліджувати за допомогою постійного спостереження та аналізу послідовностей [80, 81].

Парвовіруси собачих є важливими вірусами у диких і домашніх хижаків, особливо щодо їх шкідливого впливу на молодняк. Хоча ці інфекції зазвичай недовговічні у природних резервуарах, їх природна стійкість дає можливість випадковим господарям контактувати з фомітами [80, 86].

Однак залишається невизначеним, які екологічні фактори визначають його глобальне поширення [71]. Тому, всі країни повинні продовжувати спостереження та моніторинг подій, пов'язаних з захворюванням на CPV-2. Необхідність оновлення діючих вакцин ще належить оцінити [80].

Приблизно через 40 років після появи оригінального CPV-2 три антигенні варіанти CPV поширюються у 42 країнах. Різні антигенні варіанти CPV-2 в різних країнах поширені в різних пропорціях. Було встановлено, що поширеність варіантів по країнах залежить від року та регіону збору зразків, однак результати можуть різнитися через відсутність поточних досліджень і постійного моніторингу CPV-2 в межах країн. Несподівано останній повідомлений варіант (CPV-2c) був виявлений лише у 21 країні світу. У результаті безлічі міжвидових передач було виявлено значне різноманіття диких тварин, заражених варіантами CPV-2. Тому, краще розуміння епідеміології та еволюції CPV в інших господарів, ніж свійських котів і собак, є надзвичайно важливим [88].

Міжвидова передача регулюється декількома факторами. Випадкові господарі повинні ділити простір і час із резервуарами інфекції чи зустрічатися з інфекційним матеріалом. Ці особини повинні бути сприйнятливими, і збудник повинен мати здатність використовувати рецептори клітин-господаря та механізми реплікації. Інфекції часто є недовговічними, що призводить до гострої захворюваності та смертності господаря або неспроможності збудника процвітати. В обох випадках збудник рідко передається стійко, але ці бар'єри для міжвидової передачі можуть бути подолані пластичністю етіологічного агента. РНК-віруси не мають полімеразної точності, тому швидко мутують, проте дрібніші ДНК-віруси, такі як парвовіруси, можуть співставити швидкість заміщення нуклеотидів. Ці віруси легко адаптуються до нових господарів

хижих за допомогою мутацій, які дозволяють їм зв'язуватися з різними апікальними доменами клітин господаря. Парвовіруси демонструють ці характеристики, про що свідчить їх широкий спектр господарів [86].

Як наголошують [18], майбутні спроби дослідження біорізноманіття вірусів і створення теоретичних моделей для прогнозування та запобігання виникненню вірусів, повинні приділяти пильну увагу можливим ролям, які відіграють споріднені господарі у забезпеченні сприятливих адаптаційних шляхів.

Парвовіруси м'ясоїдних тварин є ендемічними для більшості популяцій свійських і диких хижих тварин, вони здатні заражати різноманітні види господарів. Споріднена група вірусів "FPV-подібних", до яких належать FPV, віруси єнотів (RPV) та арктичних лисиць (парвовірус блакитної лисиці (BFPV)), значно поширена вже протягом багатьох десятиліть. «FPV-подібні» віруси заражають різних господарів, включаючи свійських і диких котів, левів, тигрів, леопардів, пум, рисей, цивет, леопардових котів, лисиць та єнотів. Усі ці віруси дуже схожі, легко передаються серед цих господарів і формують монофілетичний клад у філогенетичних аналізах вірусних послідовностей. Однак віруси, подібні до FPV, не поширюються серед собак, оскільки інфікуються лише тимус і кістковий мозок і тому, не відбувається подальша передача [67].

Наші сучасні знання про парвовірусні інфекції у диких хижих є ще неповними. Практично відсутні дані про можливі парвовірусні інфекції у тюленів (*Pinnipedia*) і багатьох інших родин порядку *Carnivora*. Серед *Ursidae* та *Viverridae* повідомлялося лише про серологічні чи клінічні докази зараження у бурого ведмедя і великої панди (*Ursus arctos*; *Ailuropoda melanoleuca*). Цікаве питання щодо механізмів, які зумовили появу парвовірусу в собачих, лишається також без відповіді, також необхідні додаткові дослідження для визначення ролі диких хижих тварин у цьому процесі. Підозрювались інфекції не хижих видів. У європейських їжаків (*Erinaceus europeaus*) з гострим гастроентеритом парвовірусний антиген був продемонстрований за допомогою імуногістохімії з



поліклональною FPV-антисироваткою. В якості джерела цієї інфекції підозрювали FPV-інфікованих котів. На основі гістопатологічних ознак парвовірусні інфекції підозрювались у бобра (*Castor canadensis*) і дикобразу (*Erethizon dorsatum*) [119].

Однак в обох випадках вірусологічний діагноз не був поставлений. Детермінанти спектру господарів цієї групи вірусів також недостатньо вивчені. З різних досліджень виявляється, що мало амінокислот білку капсиду визначає здатність вірусів до реплікації у різних господарів. Оскільки більшість цих амінокислот, які, очевидно, визначають діапазон котячих господарів (амінокислоти 80, 564 і 568 у FPV та 101, 300 і 305 у CPV-2a/-2b), розташовані в структурно складній області капсиду, де взаємодіють чотири капсидних мономери, можлива різниця у стабільності капсиду. Стабільність вірусу має вирішальне значення під час розбирання капсиду вірусу для вивільнення вірусної ДНК. Крім того, зв'язування з вірусними рецепторами клітин собачих і котячих може бути різним у різних типів вірусу [119].

Масштабні дослідження хвороб ще рідко проводяться у європейських диких хижих тварин [92]. Негативний вплив захворювань на динаміку популяції недооцінюється, оскільки захворюваність та смертність важко оцінити у популяції, яка вільно проживає. Це ще більше стосується великих хижих тварин, завдяки скритності їх життя. Ступінь впливу залежить від пропорцій додаткових і компенсаторних захворювань, які спричинюють смертність [92]. У таких соціальних видів, як вовки, зауважують автори, смертність, спричинена інфекціями, може, однак, впливати і на інші важливі біологічні параметри, такі як соціальну структуру груп.

Загалом, великі хижі тварини мають життєво важливе значення для стабільності та цілісності більшості екосистем, але зменшення кількості вільних популяцій підкреслило потенційно руйнівний вплив інфекційних захворювань на їх збереження. Були припущення, що тісна еволюційна схожість між дикими та одомашненими тваринами може бути ключовим фактором, пов'язаним із скороченням дикої природи, обумовленим

інфекційними збудниками; таким чином, зусилля щодо обмеження контактів між свійськими тваринами та дикою природою можуть зменшити ризик їх поширення та вимирання диких видів [89].

Надалі контакт між великими хижими й свійськими тваринами, а отже, й ризики передачі інфекційних захворювань, ймовірно, зростуть внаслідок перекривання їх ареалу, в результаті фрагментації середовища проживання. Збудники, що інфікують численні таксони, і ті, що є високо контагіозними, будуть викликати найбільшу стурбованість. Дикі собачі піддаються специфічному ризику внаслідок впливу захворювань, оскільки вони поділяють сприйнятливість до численних збудників хвороб з собакою, яка є найпоширенішим хижакком. Серед інших було висловлено припущення, що собаки можуть бути резервуаром для зараження диких собачих CPV-2, CECoV та CDV [92].

Отже, оцінка факторів ризику захворювань серед популяцій собак дозволить пролити світло на характер передачі та стійкості, що має велике значення для спрямування зусиль щодо профілактики та контролю захворювань домашніх тварин, диких тварин і людей [35].

Високо контагіозні збудники, що мають важливий потенціал у горизонтальній передачі, будуть викликати все більшу стурбованість щодо збереження м'ясоїдних тварин [92].

Для врахування потенційно шкідливих захворювань може також важливо вдосконалити демографічне моделювання великої популяції м'ясоїдних тварин, що розмножується, і чітко зрозуміти динаміку популяції цих видів [92].

Автори наголошують на тому, що перспективні масштабні тривалі дослідження є важливими для моніторингу та оцінки поширення вірусів як встановлених, так і нових штамів та їх наслідків для досліджуваної популяції. Вони підкреслюють необхідність постійного моніторингу вірусних та інших інфекційних захворювань, у програмах збереження на місцевих, а також глобальних стратегіях управління вовками та іншими м'ясоїдними тваринами,

як важливий перший крок у спробі пом'якшити вплив інфекцій на дикі популяції.

Гострий CPV ентерит можна спостерігати у собак будь-якої породи, віку чи статі. Тим не менш, в цуценят віком від 6 тижнів до 6 місяців, а також у ротвейлерів, доберманських пінчерів, лабрадорів ретриверів, американських стаффордширських тер'єрів, німецьких вівчарок та Аляскинських санних собак, схоже, ризик є збільшеним. Повідомлялося про деякі спалахи важкого гастроентериту зі смертністю через CPV-2c інфекцію у дорослих собак (старше 6 місяців) [60].

Але, як зазначають A. van Arkel та співав. (2019), хоча летальність становить > 40%, її можна знизити до 5–20% за допомогою відповідної підтримуючої терапії. Однак така терапія вимагає великих фінансових, часових і трудових витрат; тому профілактика CPV є найкращою і настійно рекомендується [124].

Парвовірусна інфекція собак призводить до системної інфекції після потрапляння вірусу в ротоглотку (аналог інфекції вірусом панлейкопенії котятчих). Ураження кишечника в хворих собак є наслідком зараження та руйнування ентероцитів, що заселяють кишкові крипти, з подальшим колапсом слизової оболонки, порушенням травлення та мальабсорбційною діареєю. Також уражаються лімфоїдні тканини з значним руйнуванням лімфоцитів, результатом чого є імуносупресія, яка може в подальшому сприяти вторинним інфекціям [104].

Останніми роками виникло деяке занепокоєння щодо повної ефективності вакцин на основі CPV-2 проти антигенних варіантів, які швидко та повністю замінили початковий тип [38]. Вакцинація собак парвовірусом типу 2b забезпечує перехресний захист проти CPV-2a та CPV-2c, а також проти CPV-2. У тварин, імунізованих CPV-2, було виявлено суттєву різницю в кількості нейтралізуючої активності сироватки щодо антигенних варіантів -2a, -2b та -2c, яка була нижчою, ніж у вихідного типу. Однак собаки, які надають сильну активну імунну відповідь, продемонстровану дуже високими титрами антитіл

після повторних щеплень, швидше за все, будуть захищені від захворювання незалежно від варіанту [108].

Сприйнятливість виникає через недостатню пасивну передачу або ранне зменшення материнських антитіл, через відсутність вакцинації або через пасивний материнський імунітет, який заважає ефективній реакції на вакцинацію. Цей останній механізм означає, що CPV може інфікувати й викликати клінічні ознаки у вакцинованих тварин [82].

Багато аспектів виникнення та подальшого поширення парвовірусів хижих тварин стають зрозумілими, однак низка питань залишається без відповіді. Критична роль гена вірусного капсидного білка в еволюції CPV та важливість мутацій, що змінюють багато функцій, включаючи діапазон господарів, зв'язування рецепторів та антигенність, і, ймовірно, інші аспекти життєвого циклу вірусу та патогенез тепер зрозумілі. Вплив на здоров'я, епідеміологія та еволюція CPV та FPV у популяціях диких хижих залишаються значною мірою незрозумілими, і мало що відомо щодо передачі вірусу між популяціями диких і домашніх хижих, але такі події, безперечно, відбуваються в обох напрямках [67].

Оскільки парвовірусні інфекції можуть серйозно впливати на популяції диких хижих тварин, які знаходяться під загрозою зникнення, а лисиці чи інші господарі, ймовірно, відіграють свою роль у виникненні CPV, вкрай важливо краще зрозуміти епідеміологію та еволюцію збудника в господарів, окрім свійських котів і собак.

Еволюція MEV у норки та FPV і CPV в котів менш зрозуміла, чим еволюція CPV у собак, і багато детермінант специфіки господаря, адаптації та патогенності, ймовірно, досі невідомі. Поява CPV є рідкісною та важливою моделлю виникнення хвороб шляхом міжвидової передачі, як завдяки високоякісним даним щодо вірусу, який з'явився, так і через інформацію, яку ми маємо щодо предків вірусу. Краще розуміння еволюційної динаміки предків вірусу до та після появи CPV також дасть цінну інформацію про загальні принципи появи вірусу в нових господарів [67].

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Борисевич Б.В. Особливості патоморфологічної діагностики парвовірусної інфекції собак / Б.В. Борисевич, В.В. Лісова, К.А. Чумаков // Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. – Львів, 2014. – Т. 16. – № 2 (59). – Ч. 2. – С. 46– 50.
2. Борисевич Б.В. Морфологічні особливості міокардіальної форми парвовірусної інфекції собак / Б.В. Борисевич, В.В. Лісова, А. Шацька // Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. – Львів, 2016. – Т. 18. – № 2 (66). – С. 16–19.
3. Буонаволья К. Генетическая и антигенная эволюция парвовируса собак / К. Буонаволья // Здоров'я дрібних тварин. – 2007. - № 10. – С. 12-13.
4. Горальський Л.П. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології : навч. посіб. 2-ге вид. стер. / Л.П. Горальський, В.Т. Хомич, О.І. Кононський. – Ж. : Полісся, 2011. – 288 с.
5. Зажарський В. В. Особливості діагностики та лікування парвовірусного ентериту м'ясоїдних в умовах державної лікарні ветеринарної медицини міста Дніпропетровська / В. В. Зажарський, А. В. Димура // Науково-технічний бюлетень НДЦ біобезпеки та екологічного контролю ресурсів АПК. – 2015. –Т.3. – №2.
6. Карчевська Т. Епізоотологічний моніторинг парвовірусної інфекції собак в подільському регіоні / Т. Карчевська, Т. Бетлінська // Аграрна наука та освіта в умовах євроінтеграції: збірник наукових праць міжнар. наук.-практ. конф. Ч.2. (20-22 березня 2018 р., м. Кам'янець-Подільський). – Тернопіль : Крок, 2018. – С. 51-53.
7. Лісова В.В. Морфологічні особливості різних форм парвовірусної інфекції собак / В.В. Лісова, М.Л. Радзиховський // Ukrainian Journal of Veterinary Sciences. 2019, Vol. 10 (2): 37-43.

8. Лісова В. Патоморфологічна діагностика ентеритів вірусної етіології в собак / В. Лісова, М. Радзиховський // Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. – Львів, 2018. – Т. 20. – № 83. – С. 299–303.

9. Лісова В.В. Мікроскопічні зміни в печінці й підшлунковій залозі собак при кишковій формі парвовірусної інфекції / В.В. Лісова, М.Л. Радзиховський, А.О. Стеблінова // Науковий вісник НУБіП України. – 2018. – Вип. 285. – С. 346-351.

10. Недосеков В. В. Аналіз еволюції розвитку та поширення парвовірусної інфекції собак та котів (літературний огляд) / В. В. Недосеков, О. М. Серeda // Наук-техн. бюл. НДЦ біобезпеки та екологічного контролю ресурсів АПК. – Т.3. – №3, 2015. – С. 75-78.

11. Парвовірусні інфекції собак і хутрових звірів / Л.Є. Корнієнко, В.І. Головаха, Б.М. Ярчук та ін. // Біла Церква, 2001.– 55 с.

12. Радзиховський М.Л. Гемаглютинуючі властивості парвовірусу собак / М.Л. Радзиховський, О.В. Дишкант, В.В. Лісова, О.В. Пінський // Збірник наукових праць ХДЗВА. – Харків, 2018. – Вип. 35.– Ч. 2. – Т. 3. – С. 46–50.

13. Радзиховський М.Л. Морфологічні та біохімічні показники крові собак, уражених парвовірусним ентеритом / М.Л. Радзиховський, О.В. Дишкант, А.В. Розумнюк // Ветеринарна біотехнологія, 2016. – №29. – С. 226-232.

14. Серeda О.М. Роль парвовірусної інфекції в нозологічному профілі інфекційних хвороб собак і котів в місті Києві / О.М. Серeda, В.В. Недосеков, І.Н. Полупан // Ветеринарна біотехнологія, 2016. – № 28. – С. 254-259.

15. Alfano F. Identification of Pantropic Canine Coronavirus in a Wolf (*Canis lupus italicus*) in Italy / F. Alfano, G. Dowgier, M. P. Valentino, G. Galiero, A. Tinelli, N. Decaro, and G. Fusco // Journal of Wildlife Diseases, 2018. doi.org/10.7589/2018-07-182. Режим доступу : <http://www.jwildlifedis.org/doi/pdf/10.7589/2018-07-182>

16. Allison A.B. Host-specific parvovirus evolution in nature is recapitulated by in vitro adaptation to different carnivore species / A.B. Allison, D.J. Kohler, A.

Ortega et al. // PLoS Pathog. 2014; 10(11): e1004475.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4223063/>

17. Allison A. B., Parrish C. R. Parvoviruses of Carnivores: Their Transmission and the Variation of Viral Host Range / In The Role of Animals in Emerging Viral Diseases, 2014, Chapter 3, P. 39-61. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-405191-1.00003-X>.

18. Allison A. B. Role of multiple hosts in the cross-species transmission and emergence of a pandemic parvovirus / A. B. Allison, C. E. Harbison, I. Pagan // J Virol, 2012; 86:865–872. Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3255849/pdf/zjv865.pdf>

19. Allison A.B. Single mutations in the VP2 300 loop region of the three-fold spike of the carnivore parvovirus capsid can determine host range / A.B. Allison, L.J. Organtini, S. Zhang et al. // J Virol, 2016; 90:753–767.

20. Anastasio JD, Fletcher DJ, Rozanski EA. Crystalloid fluid therapy. In: Bonagura JD, Twedt DC, editors. Kirk's Current Veterinary Therapy XV. 15th ed. St Louis, MO: Elsevier; 2014. pp. 2–7.

21. Barrs V.R. Feline panleukopenia: a re-emergent disease / V.R. Barrs // Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2019;49:651–670.

22. Battilani M. Molecular epidemiology of canine parvovirus type 2 in Italy from 1994 to 2017: recurrence of the CPV-2b variant / M. Battilani, F. Modugno, F. Mira, G. Purpari, S. Di Bella, A. Guercio, A. Balboni // BMC Vet. Res. 2019;15:393. doi: 10.1186/s12917-019-2096-1. Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6829998/>

23. Behdenna A. Transmission ecology of canine parvovirus in a multi-host, multi-pathogen system / Behdenna A., Lembo T., Calatayud O. et al. // Proc. R. Soc. B Biol. Sci. 2019;286:20182772. doi: 10.1098/rspb.2018.2772.

24. Behera M. Epidemiological study of canine parvovirus infection in and around Bhubaneswar, Odisha, India / M. Behera, S. K. Panda, P. K. Sahoo, A. P. Acharya, R. C. Patra, S. Das, S. Pati // Vet World, 2015; 8 (1): 33-37.

doi: 10.14202/vetworld.2015.33-37. Режим доступа :

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4777807/>

25. Boscan P. Effect of maropitant, a neurokinin 1 receptor antagonist, on anesthetic requirements during noxious visceral stimulation of the ovary in dogs / P. Boscan, E. Monnet, K. Mama, D.C. Twedt, J. Congdon, E.P.Steffey // *Am J Vet Res.* 2011;72(12):1576–1579.

26. Calatayud O. Carnivore Parvovirus Ecology in the Serengeti Ecosystem: Vaccine Strains Circulating and New Host Species Identified / Calatayud O., Esperón F., Cleaveland S. et al. // *J. Virol.* 2019;93:1–18. doi: 10.1128/JVI.02220-18.

27. Castillo C. First Molecular Identification of Canine Parvovirus Type 2 (CPV2) in Chile Reveals High Occurrence of CPV2c Antigenic Variant / C. Castillo, V. Neira, P. Aníñir // *Front Vet Sci.* 2020; 7: 194. doi: 10.3389/fvets.2020.00194. Режим доступа :

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7216333/>

28. Castro T. X. Canine Parvovirus (CPV) and Intestinal Parasites: Laboratorial Diagnosis and Clinical Signs From Puppies With Gastroenteritis / T. X. Castro, C. M. A. Uchoa, M. C. Albuquerque et al. // *Intern J Appl Res Vet Med.* – 2007. – Vol. 5. – № 2. – P. 72-76.

29. Cavalli A. Detection and genetic characterization of Canine parvovirus and Canine coronavirus strains circulating in district of Tirana in Albania / A. Cavalli, C. Desario, I. Kusi et al. // *J Vet Diagn Invest*, 2014. – 26(4). – 563–6. Режим доступа : <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1040638714538965>

30. Cavalli A. In vitro virucidal activity of sodium hypochlorite against canine parvovirus type 2 / A. Cavalli, M. Marinaro, C. Desario, M. Corrente, M. Camero, C. Buonavoglia // *Epidemiol. Infect.* 2018;146:2010–2013. doi: 10.1017/S0950268818002431. Режим доступа :

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6452984/>

31. Chambers J. Dog-Human Coevolution: Cross-Cultural Analysis of Multiple Hypotheses / J. Chambers, M. B. Quinlan, A. Evans, R. J. Quinlan // *J. of Ethnobiology.* 2020; 40(4):414-433. doi.org/10.2993/0278-0771-40.4.414



32. Cleaveland S. Dogs can play useful role as sentinel hosts for disease / S. Cleaveland, F.X. Meslin, R. Breiman // Nature. 2006;440:605. doi: 10.1038/440605b. Режим доступа : <https://www.nature.com/articles/440605b.pdf>

33. Cotmore S.F. ICTV Virus Taxonomy Profile: Parvoviridae / Cotmore S.F., Agbandje-McKenna M., Canuti M. et al.. // J. Gen. Virol. 2019;100:367–368. doi: 10.1099/jgv.0.001212.

34. Cotmore S.F. The family Parvoviridae / SF Cotmore, M Agbandje-McKenna, JA Chiorini, DV Mukha, DJ Pintel, J Qiu, M Soderlund-Venermo, P Tattersall, P Tijssen, D Gatherer, AJ Davison // Arch Virol, 2014; 159: 1239-1247. doi:10.1007/s00705-013-1914-1. Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4013247/>

35. Curi N.H. Prevalence and risk factors for viral exposure in rural dogs around protected areas of the Atlantic forest / N.H. Curi, R.L. Massara, A.M. de Oliveira Paschoal et al // BMC Vet Res, 2016;12:21. doi:10.1186/s12917-016-0646-3  
Джерело : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4730773/?report=reader>

36. Day M.J. WSAVA guidelines for the vaccination of the dogs and cats / M.J. Day, M.C. Horzinek, R.D. Schultz, R.A.Squires // J Small Anim Pract., 2016;57(1):E1–E45. Режим доступа : [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jsap.2\\_12431](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jsap.2_12431)

37. Davis H. AAHA/AAFP fluid therapy guidelines for dogs and cats / H. Davis, T. Jensen, A. Johnson et al.// J Am Anim Hosp Assoc., 2013;49(3):149–159.

38. Decaro N. Canine parvovirus—A review of epidemiological and diagnostic aspects, with emphasis on type 2c / N. Decaro, C. Buonavoglia // Veterinary Microbiology. – 2012. – 155. – 1–12. Джерело : [www.elsevier.com/locate/vetmic](http://www.elsevier.com/locate/vetmic)

39. Decaro N. Canine parvovirus post-vaccination shedding: interference with diagnostic assays and correlation with host immune status / N. Decaro, C. Buonavoglia // Vet. J. 2017;221:23–24. doi: 10.1016/j.tvjl.2017.01.020. Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129782/>

40. Decaro N. Canine parvovirus vaccination and immunisation failures: Are we far from disease eradication? / N. Decaro, C. Buonavoglia, V. R. Barrs // Vet

Microbiol., 2020; 247:108760. DOI: 10.1016/j.vetmic.2020.108760 Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7295477/>

41. Decaro N. Evidence for immunization failure in vaccinated adult dogs infected with canine parvovirus type 2c. / N. Decaro, C. Desario, G. Elia et al. // *New Microbiol.* 2008;31(1):125–130.

42. Decaro N. Genetic analysis of canine parvovirus type 2c / N. Decaro, C. Desario, A. Parisi et al. // *Virology.* – 2009. – 385: 5–10.

43. Decaro N. Maternally-derived antibodies in pups and protection from canine parvovirus infection / Decaro N., Campolo, M., Desario et al. // *Biologicals.* – 2005. –33. – 259–265.

44. Decaro N. Severe parvovirus in a 12-yearold dog that had been repeatedly vaccinated / Decaro, N., Cirone, F., Desario, C. et al. // *Vet. Rec.* – 2009a. – 164. – 593–595.

45. Decaro N. Western European epidemiological survey for parvovirus and coronavirus infections in dogs / N. Decaro, C. Desario, M. Billi et al. // *Vet J.* – 2011. – 187: 195–199.

46. De la Torre D. Molecular characterization of canine parvovirus variants (CPV-2a, CPV-2b, and CPV-2c) based on the VP2 gene in affected domestic dogs in ecuador / D. De la Torre, E. Mafla, B. Puga, L. Erazo, C. Astolfi-Ferreira, AP. Ferreira // *Vet World.* 2018; 11:480–7. doi:10.14202/vetworld.2018.480-487

47. Dogonyaro B. B. Genetic analysis of the VP2-encoding gene of canine parvovirus strains from Africa / B. B. Dogonyaro , A. M. Bosman , K. P. Sibeko et al. // *Vet Microbiol*, 2013;165: 460—465.

48. Douglas K. Mind of a dog. Режим доступа : <https://www.newscientist.com/article/mg16522284-300-mind-of-a-dog/>

49. Duffy A. Hematologic improvement in dogs with parvovirus infection treated with recombinant canine granulocyte colony stimulating factor / A. Duffy, S. Dow, G. Ogilvie, S. Rao, T. Hackett // *J. vet. Pharmacol. Therap.* – 2009. – №3. – P. 352–356.

50. Duque-García Y. Prevalence and molecular epidemiology of Canine parvovirus 2 in diarrheic dogs in Colombia, South America: a possible new CPV-2a is emerging? / Y. Duque-García, M. Echeverri-Zuluaga, J. Trejos-Suarez, J. Ruiz-Saenz // *Vet Microbiol.* 2017; 201:56–61. doi:10.1016/j.vetmic.2016.12.039

51. Elia G. Detection of infectious canine parvovirus type 2 by mRNA real-time RT-PCR / G. Elia, A. Cavalli, C. Desario et al. // *J. Virol. Methods.* – 2007. – 146. – 202–208.

52. Filipov C. A ten-year molecular survey on parvoviruses infecting carnivores in Bulgaria / C. Filipov, C. Desario, O. Patouchas et al. // *Transbound Emerg Dis*, 2014; 63: 460—464. doi.org/10.1111/tbed.12285. Режим доступа : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tbed.12285>

53. Ford J. Parvovirus infection is associated with myocarditis and myocardial fibrosis in young dogs / J. Ford, L. Mc Endaffer, R. Renshaw, A. Molesan, K. Kelly // *Veterinary Pathology.* 2017;54(6):964-971. Режим доступа : <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0300985817725387>

54. Fung H.L. Domestic dog health worsens with socio-economic deprivation of their home communities / H.L. Fung, J. Calzada, A. Saldaña, A.M. Santamaria, V. Pineda, K. Gonzalez et al. // *Acta Trop.* 2014;135:67–74. doi: 10.1016/j.actatropica.2014.03.010. Режим доступа : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001706X1400093X>

55. Gisilanbe M. J. Risk factors associated with canine parvovirus enteritis in vom and environs / M. J. Gisilanbe., O. A. Okuwa, Z. N. J. Umoh, J. Udo // *Animal Research International.* – 2005. – 2(3). – P. 366 – 368

56. Gizzi A. B. R. Presence of infectious agents and co-infections in diarrheic dogs determined with a real-time polymerase chain reaction-based panel / A. B. R. Gizzi, S. T. Oliveira, C. M. Leutenegger et al. // *BMC Veterinary Research.* – 2014. Режим доступа : <https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/1746-6148-10-23>

57. Ghada Tagorti. Prevalence of canine parvovirus infection in Grand Tunis, Tunisia / Tagorti Ghada // *J Adv Vet Anim Res.* 2018; Vol 5 No 1, Pages 93-97. Режим доступа : [https://e-sciencecentral.org/upload/javar/pdf/e251\\_pp93-97.pdf](https://e-sciencecentral.org/upload/javar/pdf/e251_pp93-97.pdf)
58. Godsall S.A. Epidemiology of canine parvovirus and coronavirus in dogs presented with severe diarrhoea to PDSA / Godsall SA, Clegg SR, Stavisky JH // *Pet Aid hospitals. Vet Rec.* – 2010. – 167: 196–201.
59. Grecco S. Inter- and intracontinental migrations and local differentiation have shaped the contemporary epidemiological landscape of canine parvovirus in South America / Grecco S, Iraola G, Decaro N et al. // *Virus Evol.* 2018; 4:vey011. doi:10.1093/ve/vey011
60. Greene C. E., Decaro N. Canine Parvovirus Enteritis : in *Canine Viral Enteritis*, chapter 8. Режим доступа : <https://veteriankey.com/canine-viral-enteritis/#s0130>
61. Guard B.C. Characterization of microbial dysbiosis and metabolomic changes in dogs with acute diarrhea / B.C. Guard, J.W. Barr, L. Reddivari et al. // *PLoS One.* 2015;10(5):e0127259. doi: 10.1371/journal.pone.0127259
62. Hasan M. M. A comparative study on canine parvovirus infection of dog in Bangladesh and India / M. M. Hasan, M. S. Jalal, M. Bayzid, M. A. M. Sharif, M. Masduzzaman // *Bangl. J. Vet. Med.*, 2016; 14 (2): 237-241 DOI: 10.3329/bjvm.v14i2.31403
63. Haydon D. T. Identifying Reservoirs of Infection: A Conceptual and Practical Challenge / D. T. Haydon, S. Cleaveland, L. H. Taylor and M. K. Laurenson // *Emerging Infectious Diseases.* 2002; 8 (12) : 1468-1473. Режим доступа : [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/8/12/01-0317\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/8/12/01-0317_article)
64. Haydon D.T. Low-coverage vaccination strategies for the conservation of endangered species / DT Haydon, DA Randall, L Matthews, DL Knobel, LA Tallents, MB Gravenor et al. // *Nature.* 2006;443:692–695. doi: 10.1038/nature05177.
65. Heegaard E. D. Human Parvovirus B19 / E. D. Heegaard, K. E. Brown // *Clin. Microbiol. Rev.*, 2002; 15 (3) : 485–505. doi: 10.1128/CMR.15.3.485-505.2002 Режим доступа : <https://cmr.asm.org/content/15/3/485>

66. Hoelzer K. Phylogenetic analysis reveals the emergence, evolution and dispersal of carnivore parvoviruses / K. Hoelzer, L.A. Shackelton, C.R. Parrish, E.C. Holmes // *J. Gen. Virol.*, 2008; 89:2280–2289. Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2735869/?report=reader>
67. Hoelzer K. The emergence of parvoviruses of carnivores / K. Hoelzer, C.R. Parrish // *Vet Res*, 2010; 41: 39. doi:10.1051/vetres/2010011. Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844231/>
68. Hoelzer K. Within-host genetic diversity of endemic and emerging parvoviruses of dogs and cats / K. Hoelzer, L.A. Shackelton, E.C. Holmes, C.R. Parrish // *J. Virol.*, 2008; 82:11096–11105. Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2573264/?report=reader>
69. Hong C. Occurrence of canine parvovirus type 2c in the United States / C. Hong, N. Decaro, C. Desario, P. Tanner, M.C. Pardo, S. Sanchez et al. // *J. Vet. Diagn. Invest.*, 2007; 19:535–539.
70. Hughes J. A review of the interactions between free-roaming domestic dogs and wildlife / J. Hughes, DW. Macdonald // *Biol Conserv*, 2013;157: 341–351.
71. Jiang F. Bioclimatic and altitudinal variables influence the potential distribution of canine parvovirus type 2 worldwide / F. Jiang // *Ecol Evol.* 2018;8(9):4534–4543. doi:10.1002/ece3.3994 Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5938446/>
72. Jones KE. Global trends in emerging infectious diseases / K.E. Jones, N.G. Patel, M.A. Levy, A. Storeygard, D. Balk, J.L. Gittleman et al. // *Nature*. 2008;451:990–993. doi: 10.1038/nature06536. Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5960580/?report=reader>
73. Judge R. P. Management of the Patient with Canine Parvovirus Enteritis / P. R. Judge // *Proceedings of the new zealand veterinary nursing association annual conference.* – 2015. – P. 5-11.
74. Kalli I, Leontides LS, Mylonakis ME, Adamama-Moraitou K, Rallis T, Koutinas AF. Factors affecting the occurrence, duration of hospitalization and final outcome in canine parvovirus infection. *Res Vet Sci.* 2010;89(2):174–178.

75. Karesh W. B. Ecology of zoonoses: natural and unnatural histories / W. B. Karesh, A. Dobson, J. O. Lloyd-Smith et al. // *Lancet*, 2012. – V. 380. – P. 1936–1945. Режим доступа : [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)61678-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)61678-X/fulltext)
76. Kelman M. A history of canine parvovirus in Australia: what can we learn? / M. Kelman, J.M. Norris, V.R. Barrs, M.P. Ward // *Australian Veterinary Journal*. 2020; 98(10): 504-510. doi:10.1111/avj.13002. Режим доступа : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/avj.13002>
77. Kelman M. Phylogenetic and Geospatial Evidence of Canine Parvovirus Transmission between Wild Dogs and Domestic Dogs at the Urban Fringe in Australia / M. Kelman, L. Harriott, M. Carrai et al. // *Viruses*. 2020; 12(6): 663. doi: 10.3390/v12060663. Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7354627/>
78. Kelman M. Socioeconomic, geographic and climatic risk factors for canine parvovirus infection and euthanasia in Australia / M. Kelman, V.R. Barrs, J.M. Norris, M.P. Ward // *Prev. Vet. Med.* 2019;174. doi: 10.1016/j.prevetmed.2019.104816. Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7126844/>
79. Kilian E. Long-term effects of canine parvovirus infection in dogs / E. Kilian, J. S. Suchodolski, K. Hartmann, R. S. Mueller, G. Wess, S. Unterer // *PLoS One*. 2018; 13(3): e0192198. doi: 10.1371/journal.pone.0192198. Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5856261/>
80. Lin C. N., Chiang S. Y. Canine Parvovirus Type 2: Canine Medicine – Recent Topics and Advanced Research / Edited by Hussein Kaoud, 2016. Режим доступа : <https://www.intechopen.com/books/canine-medicine-recent-topics-and-advanced-research/canine-parvovirus-type-2>
81. Lin C. N. Genetic characterization of type 2a canine parvoviruses from Taiwan reveals the emergence of an Ile324 mutation in VP2 / C. N. Lin, C. H. Chien,

M. T. Chiou et al. // Virology J. 2014, 11:39. Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3944821/pdf/1743-422X-11-39.pdf>

82. Li R., Humm K. R. Canine Parvovirus Infection: In Small Animal Critical Care Medicine (Second Edition), 2015, Chapter 97, P. 509-513. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0306-7.00097-0> Режим доступа : <https://www.sciencedirect.com/sdfe/pdf/download/eid/3-s2.0-B9781455703067000970/first-page-pdf>

83. Marsilio Fulvio. Vaccination against canine parvoviral enteritis in healthy dogs / Fulvio Marsilio // Vet Rec. 2015;177(23):595-6. doi: 10.1136/vr.h6725.

84. Mech LD. Demographic effects of canine parvovirus on a free-ranging wolf population over 30 years / Mech LD, Goyal SM, Paul WJ, Newton WE // J Wildl Dis. 2008;44:824–836. doi: 10.7589/0090-3558-44.4.824. Режим доступа : <https://www.jwildlifedis.org/doi/pdf/10.7589/0090-3558-44.4.824>

85. Meunierb P. C. Pathogenesis of Canine Parvovirus Enteritis: The Importance of Viremia / P. C. Meunierb, J. Cooper, M . J. G. Appel, D. O. Slauson // Vet. Pathol, 1985; 22: 60-71.

86. Mendenhall I.H. Evidence of canine parvovirus transmission to a civet cat (*Paradoxurus musangus*) in Singapore / I.H. Mendenhall, D. Low, E.S. Neves et al. // One Health, 2016;2:122–125. doi:10.1016/j.onehlt.2016.07.003 Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5441366/>

87. Miranda C. Canine parvovirus 2c infection in a cat with severe clinical disease / C. Miranda , C. R. Parrish , G. Thompson // J Vet Diagn Invest, 2014;26: 462—464.

88. Miranda C. Canine parvovirus: the worldwide occurrence of antigenic variants / C. Miranda , G. Thompson // J Gen Virol, 2016; 97: 2043-2057. doi: 10.1099/jgv.0.000540.

89. Miranda C. Genetic characterization of canine parvovirus in Sympatric free-ranging wild carnivores in portugal / C. Miranda, N. Santos, C. Parrish, G. Thompson // J Wildl Diseases, 53(4), 2017, pp. 824–831. DOI: 10.7589/2016-08-194

90. Mittal M, Chakravarti S, Mohapatra JK, et al. Molecular typing of canine parvovirus strains circulating from 2008 to 2012 in an organized kennel in India reveals the possibility of vaccination failure. *Infect Genet Evol.* 2014;23:1–6. Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24486948>
91. Mohr A.J. Effect of early enteral nutrition on intestinal permeability, intestinal protein loss, and outcome in dogs with severe parvoviral enteritis / A.J. Mohr, A.L. Leisewitz, L.S. Jacobson // *J Vet Intern Med.* 2003;17(6):791–8.
92. Molnar B. Comparative survey of canine parvovirus, canine distemper virus and canine enteric coronavirus infection in free-ranging wolves of central Italy and south-eastern France / B. Molnar, C. Duchamp, K. Möstl, P.A. Diehl, B. Betschart // *Eur J Wildl Res* (2014) 60:613–624. Режим доступа : <https://link.springer.com/article/10.1007/s10344-014-0825-0>
93. Mosallanejad B. Prevalence of Canine parvovirus (CPV) in diarrheic dogs referred to veterinary hospital in Ahvaz / B. Mosallanejad, M. Najafabad Ghorbanpoor, R. Avizeh, A. Ronagh. // *Archives of Razi Institute.* – 2008. – V. 63. – № 2. – P. 41-46. Режим доступа : [http://www.archrazi.com/article\\_103742\\_ee14b98f11c4273f31acd0b93c3dbc73.pdf](http://www.archrazi.com/article_103742_ee14b98f11c4273f31acd0b93c3dbc73.pdf)
94. Mylonakis M.E. Canine parvoviral enteritis: an update on the clinical diagnosis, treatment, and prevention / M.E. Mylonakis, I. Kalli, T.S.Rallis // *Vet Med (Auckl).* 2016;7:91–100. doi:10.2147/VMRR.S80971. Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6053044/pdf/vmrr-7-091.pdf>
95. Nahat FW. Prevalence of canine parvovirus infection in street dogs using rapid antigen detection kit / FW Nahat, S Rahman, RR Sarker, AKMZ Hasan, L Akter, MA Islam // *Research in Agriculture, Livestock and Fisheries.* 2015; 2(3):459–464. <https://doi.org/10.3329/ralf.v2i3.26169>
96. Nandi S. Canine parvovirus: current perspective / S. Nandi, M. Kumar // *Indian J Virol*, 2010;21(1):31–44. Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3550768/>
97. Navarro R. Molecular characterization of canine parvovirus and canine enteric coronavirus in diarrheic dogs on the island of St. Kitts: first report from the



Caribbean region / R. Navarro, R. Nair, A. Peda et al. // *Virus Res.* 2017; 240:154–60. doi:10.1016/j.virusres.2017.08.008

98. Novosel D. Evidence of CPV2c introgression into Croatia and novel insights into phylogeny and cell tropism / D. Novosel, T. Tuboly, G. Balka, L. Szeredi, I. Lojkic, A. Jungic, Z. Acinger-Rogic, T. Ait-Ali, A. Csagola // *Sci Rep.* 2019; 9: 16909. doi: 10.1038/s41598-019-53422-9. Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6858334/>

99. Ntafis V. Characterization of Canine parvovirus 2 variants circulating in Greece /V. Ntafis, E. Xylouri, I. Kalli et al. (2010) // Режим доступа : <http://vdi.sagepub.com/content/22/5/737.full.pdf+html>

100. Ohneiser S. A. Canine parvoviruses in New Zealand form a monophyletic group distinct from the viruses circulating in other parts of the world / S. A. Ohneiser , S. F. Hills , N. J. Cave et al. // *Vet Microbiol*, 2015;178: 190—200.

101. Ogbu K. Prevalence of Canine Parvovirus in Jos North and South Local Government Areas of Plateau State / K. Ogbu, I. Chukwudi, O. Ijomanta, E. Agwu, C. Chinonye // *British Microbiology Research Journal.* 2016; 13(2):1–5. <https://doi.org/10.9734/BMRJ/2016/22813>

102. Oliveira P.S.B. Epidemiological, clinical and pathological features of canine parvovirus 2c infection in dogs from southern Brazil / P.S.B. Oliveira, J. F. Cargnelutti, E. K. Masuda et al. // *Pesq Vet Bras*, 2018; 38(1):113-118. DOI: 10.1590/1678-5150-PVB-5122

103. Ortega A.F. Identification of co-infection by rotavirus and parvovirus in dogs with gastroenteritis in Mexico / A.F. Ortega, J.S. Martínez-Castañeda, L.G. Bautista-Gómez, R.F. Muñoz, I.Q. Hernández // *Brazilian Journal of Microbiology.* 2017; 48(4):769-773. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjm.2017.03.008>

104. Parvoviridae in: *Fenner's Veterinary Virology (5th Edition)* edited by N. James MacLachlan, Edward J. Dubovi. Academic Press. – 2016. – Chapter 12. – P 245-257. Режим доступа : <https://www.sciencedirect.com/topics/veterinary-science-and-veterinary-medicine/canine-parvovirus>

105. Pinto LD. Typing of canine parvovirus strains circulating in Brazil between 2008 and 2010 / LD. Pinto, AF. Streck, KR. Gonçalves et al. // *Virus Res.* 2012; 165:29–33. doi:10.1016/j.virusres.2012.01.001
106. Quino Quispe R. Canine parvovirus types 2a and 2c detection from dogs with suspected parvoviral enteritis in Peru / Quino Quispe R, Luna Espinoza L, Rímac Beltrán R, Rosadio Alcántara R, Maturrano Hernández L. // *Virus disease.* 2018; 29:109–12. doi:10.1007/s13337-018-0425-9
107. Rez RP. Phylogenetic and genome-wide deep-sequencing analyses of Canine parvovirus reveal co-infection with field variants and emergence of a recent recombinant strain / RP. Rez, L. Calleros, A. Marandino et al. // *PLoS ONE.* 2014; 9:e111779. doi:10.1371/journal.pone.0111779
108. Rota A. Serological survey of canine parvovirus 2 antibody titres in breeding kennels in northern Italy / A. Rota, A. Dogliero, E. Muratore, P. Pregel, A. Del Carro, L. Masoero // *BMC Vet. Res.* 2019;15:335. doi: 10.1186/s12917-019-2085-4. Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6751811/>
109. Savigny MR. Use of oseltamivir in the treatment of canine parvoviral enteritis / MR Savigny, DK. Macintire // *J Vet Emerg Crit Care.* 2010;20(1):132–142. Режим доступа : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1476-4431.2009.00404.x>
110. Schmitz S. Comparison of three rapid commercial Canine parvovirus antigen detection tests with electron microscopy and polymerase chain reaction / S. Schmitz, C. Coenen, M. König et al // *J Vet Diagn Invest.* – 2009. –21(3): 344-5. doi:10.1177/104063870902100306. Режим доступа : <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/104063870902100306>
111. Schoeman J.P. Serum cortisol and thyroxine concentrations as predictors of death in critically ill puppies with parvoviral diarrhea / JP Schoeman, A Goddard, ME. Herrtage // *J Am Vet Med Assoc.* 2007;231(10):1534–1539.
112. Sepúlveda M.A. Domestic dogs in rural communities around protected areas: conservation problem or conflict solution? / M.A Sepúlveda, R.S Singer, E. Silva-Rodríguez, P. Stowhas, K. Pelican // *PLoS One.* 2015;9:e86152. doi:

- 10.1371/journal.pone.0086152. Режим доступа :  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3896434/?report=reader>
113. Sharma S, Dhar P, Thakur A, Sharma V, Sharma M. First detection of canine parvovirus type 2b from diarrheic dogs in Himachal Pradesh. *Veterinary World*. 2016; 9(9):964–969. <http://doi.org/10.14202/vetworld.2016.964-969>
114. Shima FK, Араа ТТ, Mosugu JИТ. Epidemiology of Canine Parvovirus Enteritis among Hospitalized Dogs in Effurun/Warri Metropolitan Region of Delta State, Nigeria. *Open Access Library Journal*. 2015; 2(1):1–7. <https://doi.org/10.4236/oalib.1101208>
115. Silva M.M.O. Comparison of three laboratorial tests for diagnosis of canine parvovirus infection // M.M.O. Silva, T.X. Castro, E.M. Costa, T.A.L. Trancoso, F. Mendes-de-Almeida, N.V. Labarthe, R.C.N. Cubel Garcia // *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec*. 2013; 65 (1): 149-152. Режим доступа : <http://www.scielo.br/pdf/abmvz/v65n1/a23v65n1.pdf>
116. Sime T.A. Parvoviral myocarditis in a 5-week-old Dachshund / T.A. Sime, L.L. Powell, J.C. Schildt, E.J. Olson // *J Vet Emerg Crit Care*, 2015;25(6):765–9. Epub 2015/07/30. doi: 10.1111/vec.12347.
117. Simons J. Understanding dogs. Режим доступа : <https://www.newscientist.com/letter/mg18324544-200-understanding-dogs/>
118. Singh D. Detection of canine parvo virus by polymerase chain reaction assay and its prevalence in dogs in and around Mathura, Uttar Pradesh, India / D. Singh, A. K. Verma, A. Kumar et al. // *Am J. Biochem. Mol. Biol*. 2013;3(2):264–270.
119. Steinel A. Parvovirus infections in wild carnivores / A. Steinel, C.R. Parrish, M.E. Bloom, U. Truyen // *J Wildl Dis*. 2001;37:594–607. doi: 10.7589/0090-3558-37.3.594. Режим доступа : <https://www.jwildlifedis.org/doi/pdf/10.7589/0090-3558-37.3.594>
120. Stepita ME, Bain MJ, Kass PH. Frequency of CPV infection in vaccinated puppies that attended puppy socialization classes. *J Am Anim Hosp*

- Assoc. 2013;49(2):95–100. Режим доступа :  
<https://pdfs.semanticscholar.org/26fc/a1d6de9c2644eea93ab885dbe4e3638942a0.pdf>
121. Truyen U. Evolution of canine parvovirus-a need for new vaccines? / U. Truyen // Vet Microbiol. 2006; 117:9–13. Режим доступа :  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378113506001374?via%3Dihub>
122. Umar S. Prevalence of Canine Parvovirus Infection at Different Pet Clinics in Lahore, Pakistan / S. Umar, A. Ali, M. Younus et al. // Pakistan J. Zool. – 2015. – 47(3) . – P. 657-663. Режим доступа : [http://zsp.com.pk/pdf47/657-663%20\(8\)%20PJZ-2148-14%2021-4-15%202nd%20revised%20copy%208-3-15%20Ali-et-al.-2014-Canine-Parvo-\\_.pdf](http://zsp.com.pk/pdf47/657-663%20(8)%20PJZ-2148-14%2021-4-15%202nd%20revised%20copy%208-3-15%20Ali-et-al.-2014-Canine-Parvo-_.pdf)
123. Vanak A.T. Dogs *Canis familiaris* as carnivores: their role and function in intraguild competition / A.T. Vanak, M.E. Gompper // Mammal Rev, 2009; 39: 265–283. Режим доступа : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2907.2009.00148.x>
124. van Arkel A., Kelman M., West P., Ward M.P. The relationship between reported domestic canine parvovirus cases and wild canid distribution. Heliyon. 2019; 5(9): e02511. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02511. Режим допуску : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6819786/>
125. Viana M. Dynamics of a morbillivirus at the domestic–wildlife interface: Canine distemper virus in domestic dogs and lions / Viana M., Cleaveland S., Matthiopoulos J., Halliday J., Packer C., Craft M.E. et al. // Proc Natl Acad Sci. 2015;112:1464–1469. doi: 10.1073/pnas.1411623112. Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4321234/?report=reader>
126. Vieira F.V. Circulation of canine parvovirus among dogs living in human-wildlife interface in the Atlantic forest biome, Brazil. / F.V. Vieira, D.J. Hoffmann, C.U.F. Fabri et al. // Heliyon. 2017; 3(12):e00491. doi:10.1016/j.heliyon.2017.e00491 Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5772843/>

127. Vieira M. J. Canine parvovirus 2c infection in central Portugal / M. J. Vieira, E. Silva, J. Oliveira et al. // J Vet Diagn Invest. 2008; 20: 488—491. Режим доступа : <http://vdi.sagepub.com/content/20/4/488.full.pdf+html>

128. Voorhees I.E.H. Limited intrahost diversity and background evolution accompany 40 years of canine parvovirus host adaptation and spread / I.E.H. Voorhees, H. Lee, A.B. Allison et al. // J. Virol. 2020; 94(1): e01162-19. doi: 10.1128/JVI.01162-19. Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6912114/>

129. Wang J, Lin P, Zhao H, Cheng Y, Jiang Z, Zhu H, Wu H, Cheng S. Continuing evolution of canine parvovirus in China: Isolation of novel variants with an Ala5Gly mutation in the VP2 protein. Infection, Genetics and Evolution. 2016; 38:73-78. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.12.009>

130. Wilson S. Vaccination of dogs with canine parvovirus type 2b (CPV-2b) induces neutralising antibody responses to CPV-2a and CPV-2c / S. Wilson, J. Illambas, E. Siedek, et al. // Vaccine. 2014;32:5420–5424. Режим доступа : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X14010846?via%3Dihub>

131. Wilson S. Vaccination of dogs with Duramune DAPPi+LC protects against pathogenic canine parvovirus type 2c challenge / S. Wilson , C. Stirling , S. Borowski et al. // Vet Rec, 2013;172: 662.

132. Woodroffe R, Prager KC, Munson L, Conrad PA, Dubovi EJ, Mazet JA. Contact with domestic dogs increases pathogen exposure in endangered African wild dogs (*Lycaon pictus*) PLoS One. 2012;7:e30099. doi: 10.1371/journal.pone.0030099. Джерело : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3253127/?report=reader>

133. Young J.K. Is wildlife going to the dogs? Impacts of feral and free-roaming dogs on wildlife populations / JK Young, KA Olson, RP Reading, S. Amgalanbaatar, J. Berger // BioScience, 2011; 61: 125–132. Режим доступа : <https://academic.oup.com/bioscience/article/61/2/125/242696>

134. Zaher K.S. Genotyping and phylogenetic analysis of canine parvovirus circulating in Egypt / K.S. Zaher, W.H. El-Dabae, M.M. El-Sebelgy, N.I. Aly, Z.T. Salama // Veterinary World. 2020; 13(2): 326-333. doi:

[www.doi.org/10.14202/vetworld.2020.326-333](http://www.doi.org/10.14202/vetworld.2020.326-333). Режим доступа :  
<http://www.veterinaryworld.org/Vol.13/February-2020/14.pdf>

135. Zienius D. Phylogenetic characterization of Canine Parvovirus VP2 partial sequences from symptomatic dogs samples / D. Zienius, R. Lelesčius, H. Kavaliauskis, A. Stankevičius, A. Šalomska // Polish Journal of Veterinary Sciences. – 2016. – V. 19. – No. 1. – P. 187–196. DOI 10.1515/pjvs-2016-0023. Режим доступа : <https://www.degruyter.com/downloadpdf/j/pjvs.2016.19.issue-1/pjvs-2016-0023/pjvs-2016-0023.pdf>

136. Zhao Z. Occurrence of canine parvovirus in dogs from Henan province of China in 2009–2014 / Z. Zhao , H. Liu , K. Ding at all. // BMC Veterinary Research. 2016;12:138. DOI 10.1186/s12917-016-0753-1 Режим доступа : <https://pdfs.semanticscholar.org/ab4c/508f4a6ff84276581ce0746b4a5768728d0f.pdf>

137. Zhou P. The genetic evolution of canine parvovirus – A new perspective / P. Zhou, W. Zeng, X. Zhang, S. Li // PLoS ONE. 2017;12(3): e0175035. Режим доступа : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175035>

138. Zourkas E. Canine parvovirus in Australia: a comparative study of reported rural and urban cases / E. Zourkas, M.P. Ward, M. Kelman // Vet. Microbiol. 2015;181:198–203. Режим доступа : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378113515300493?via%3Dihub>

Відповідальний  
за випуск РАДЗИХОВСЬКИЙ М.Л.

Формат 60x84/16. Умовн. друк. арк. 11,2.

Тираж 100 прим. Зам. No 246.

Віддруковано з готового з готового оригінал-макета автора

Видавець та виготівник ПП «Євро-Волинь»  
м. Житомир, вул. Крошенська буд. 45, кв. 34  
Свідоцтво серія ДК No 7208 від 07.12.2020