Клиническая эффективность Гамапрена® при панлейкопении кошек: контролируемое исследование Clinical efficacy of Gamapren in the treatment of feline panleukopenia: a controlled study

Санин А.В.

г. Москва

DOI CrossRef: 10.30917/ATT-VK-1814-9588-2018-5-16
УДК 619:616.155.394:615

Ключевые слова: панлейкопения, кошки, гамапрен, костный мозг, стволовые кроветворные клетки.

Key words: panleukopenia, cats, Gamapren, bone marrow, hematopoietic stem cells

Резюме. Панлейкопения кошек – острая вирусная инфекция, клинически характеризующаяся лихорадкой, геморрагическим энтероколитом, морфологически – миелитом и лейкопенией. Ранее было показано, что препараты на основе фосфорилированных полипренолов (Фоспренил и Гамапрен) подавляют размножение многих вирусов, а также обладают терапевтической активностью при лечении вирусных инфекций. Цель работы состояла в изучении терапевтической эффективности Гамапрена (ГП) при лечении кошек, больных панлейкопенией. В опыт включили 10 больных котят, которых разделили на 2 группы по 5 особей в каждой. Котятам 1-й группы (опытная) при лечении помимо этиотропной терапии вводили ГПп/к, 2 раза в день в рекомендованной дозе (0,5–1 мл), 5 дней. Котятам 2-й группы (контроль) проводили только этиотропную терапию. Результаты исследований показали, что использование ГП в комплексной терапии больных панлейкопенией кошек сокращает сроки лечения. К окончанию срока наблюдения (5 суток) в общеклиническом анализе крови при использовании ГП отмечено снижение СОЭ до нормы, восстановление уровня лейкоцитов в первую очередь за счет лимфоцитов. При биохимическом анализе сыворотки крови констатировали исчезновение СРБ, повышение уровня белка за счет глобулиновых фракций. В совокупности полученные данные о терапевтической эффективности ГП свидетельствуют о клиническом улучшении состояния животных, отсутствии осложнений, быстром снижении воспалительной реакции, исчезновении признаков реактивного гепатита, активизации гуморального звена иммунитета. Таким образом, включение ГП в схему лечения больных панлейкопении

ей кошек в контролируемом исследовании сокращает сроки клинического выздоровления и способствует восстановлению структурно-функциональных показателей крови.

Summary. Feline panleukopenia is an acute viral infection clinically characterized by fever, hemorrhagic enterocolitis, and grave leukopenia. In previous studies, it has been shown that drugs based on phosphorylated polyphenols – Gamapren (GP) and Phosprenyl- inhibit reproduction of many viruses, as well as have therapeutic effect in viral infections. The aim of the work was to study the therapeutic efficacy of GP in the treatment of feline panleukopenia. The study was done on 10 kittens aged 2–8 months, divided into 2 equal groups. Kittens of the 1st group were inoculated with GP s/c, 2 times a day at a dose of 0.5–1.0 ml, for 5 consecutive days in addition to etiotropic therapy (Ceftriaxone, i.m., 5 days, saline, intravenously). Kittens of the 2nd group were treated with only etiotropic therapy, completely similar to the animals of the 1st group. The results have shown that the use of GP in the treatment of feline panleukopenia reduced the duration of treatment. By the end of the observation period (5 days) in the kittens of the 1st group normalization of the erythrocyte sedimentation rate occurred as well as of the white blood cells level. Biochemical analysis of blood serum revealed the disappearance of CRP, and increase of the protein level, which was due to globulin fractions. In total, the data obtained on the therapeutic efficacy of GP indicate clinical improvement, the absence of complications, a rapid decrease in inflammatory response, the disappearance of reactive hepatitis signs, and activation of humoral immunity. Thus, the inclusion of GP in the treatment protocol of feline panleukopenia in a controlled study reduces the duration of clinical recovery and contributes to the restoration of structural and functional parameters of blood.

Введение

Панлейкопения кошек – острая вирусная инфекция, клинически характеризующаяся лихорадкой, геморрагическим энтероколитом, морфологически – миелитом и лейкопенией. Особенно опасна для котят и молодых кошек. Летальный исход среди котят достигает 90 %, среди молодых и взрослых кошек – почти 60 % [18].

Возбудитель – безоболочечный ДНК-содержащий парвовирус, – поражает быстро делящиеся клетки – эпителиоциты ворсинок и крипт слизистой кишечника, клетки коры мозжечка, а также стволовые кроветворные клетки (СКК) костного мозга, ответственные за лимфопоэз [21]. В результате развивается тяжелая панлейкопения, степень выраженности которой и определяет как основную тяжесть, так и исход заболевания. Для панлейкопении характерен высокий полиморфизм клинико-морфологических изменений (табл.1), обуславливающих развитие вторичного иммунодефицита, который сопровождается снижением уровня общего белка преимущественно за счет глобулинов [6, 15, 16].

Ранее было показано, что препараты на основе фосфорилированных полипренолов подавляют размножение многих вирусов, а также обладают терапевтической активностью при лечении вирусных инфекций [7, 12, 19]. Гамапрен (ГП), действующим веществом которого служат фосфорилированные полипренолы из листьев шелковицы, обладает противовирусным действием за счет подавления синтеза вирусных белков и стимуляции продукции интерферона и ряда других ключевых цитокинов [2, 3, 9, 10, 13].

Цель работы состояла в изучении терапевтической

Авторы / Authors

Санин А.В.¹, д.б.н., проф., зав. лаб. клеточного иммунитета, saninalex@inbox.ru

Анников В.В.², д.в.н., проф.; Анникова Л.В.², к.в.н., доцент;

Наровлянский А.Н.¹, д.б.н., проф., зав. лаб. цитокинов;

Пронин А.В.¹, д.б.н., проф., зам. директора по научной работе;

Сосновская О.Ю.¹, к.б.н., с.н.с. лаб. клеточного иммунитета;

Кожевникова Т.Н.¹, к.м.н., н.с. лаб. клеточного иммунитета (tatiana@micro-plus.ru), отв за переписку

¹ФГБУ "Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии

имени Н.Ф. Гамалеи" Минздрава России, г. Москва

²ФГБОУ высшего образования" Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова" г. Саратов

Sanin A.V., Annikov V.V., Annikova L.V., Narovlyanskiy A.N., Pronin A.V., Sosnovskaya O.Yu., Kozhevnikova T.N.

эффективности ГП при лечении кошек, больных панлейкопенией.

Материалы и методы

Животные. Под наблюдением находилось 10 котят в возрасте 2–8 мес. обоего пола, разных пород (бенгальская, экзотическая, корниш-рекс, метисы).

Гамапрен. Использовали коммерческий препарат ГП производства ООО "ГамаВетФарм", 0,5%.

Схема опыта. Всех животных разделили на 2 группы по 5 особей в каждой. Котятам 1-й группы (опытная) при лечении помимо этиотропной терапии (цефтриаксон в/м, 5 дней, физраствор, в/в капельно), вводили ГПп/к, 2 раза в день в рекомендованной инструкцией дозе(0,5–1 мл), 5 дней. Котятам 2-й группы (контроль) проводили только этиотропную терапию. Гематологические исследования проводили на гемоанализаторе "Mindray BC-2300" (Китай), а биохимические исследования сыворотки крови – на анализаторе "Sinnova BS-3000P" (Китай), с использованием реактивов фирмы "Диакон ДДС". Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 6.

Результаты

1. Динамика клинических показателей при лечении кошек, больных панлейкопенией.

Пациенты были доставлены для лечения на 2–3-е сутки болезни с признаками ослабления или отсутствия аппетита, рвотой и диарей. Каловые массы зловонные, со значительным количеством слизи и примесями крови. Рвотные массы содержали много вязкой слизи и незначительное количество желчи, иногда прожилки крови. У всех котят отмечали потерю веса, снижение тургора кожи, шерсть была взъерошенная, запачкана каловыми массами. При

пальпации мягкой брюшной стенки наблюдали значительное беспокойство со стороны животного, при аускультации констатировали усиление перистальтики.

Через 1 сутки были отмечены незначительные позитивные изменения у животных обеих групп. У котят 1-й группы каловые массы содержали меньшее количество слизи, отсутствовали примеси крови, в то время как во 2-й группе каловые массы не изменились. Пациенты 1-й группы стали более подвижны, реагировали на внешние раздражители (хлопок, игрушки и др.).

Через 3 суток котят 1-й группы начали активный прием корма и воды. Заметно восстановился тургор кожи. Каловые массы приобрели крошковатую консистенцию. У котят 2-й группы была разнонаправленная динамика. У 2 котят были признаки выздоровления – появился аппетит, интерес к воде, исчезло беспокойство, но консистенция кала была водянистой, с значительным количеством слизи. У одного котенка не было отмечено положительной динамики. У 2 остальных состояние ухудшилось – усилилась рвота, прогрессировала дегидратация, развились боли (негативная реакция на пальпацию в парагастральной области). Данное состояние оценили как "триадит" (одновременное поражение поджелудочной железы, желудка, печени). Для купирования возникших осложнений в/в струйно вводили гордокс и квамател в рекомендованных дозах в течение 3 дней.

Через 5 суток отмечено полное клиническое выздоровление котят 1-й группы (табл. 4). У 2 котят 2-й группы отмечена положительная динамика в виде хорошего аппетита, приема воды, подвижности, явно выраженной реакции на раздражители, улучшении консистенции кала. Отмечены позитивные изменения у третьего пациента, заклю-

Таблица 1. Основные патологические изменения и клинические проявления при панлейкопении кошек (модифицировано – по [16,17, 20])

Поражаемые органы и клетки	Последствия	Клиническое проявление
Эпителий крипт кишечника	Разрушение ворсинок, энтерит	Диарея
Лимфоузлы, тимус	Опустошение герминативных центров, апоптоз лимфоцитов, атрофия тимуса	Лимфопения
Костный мозг	Истощение стволовых клеток	Панлейкопения, нейтропения (позже тромбоцитопения и анемия)
Мозжечок	Недоразвитие, гипоплазия	Атаксия

Таблица 2. Динамика гематологических изменений при терапии кошек, больных панлейкопенией (n=10, M ± m, P)

Показатели	Норма	До начала лечения		1 сутки терапии		3 суток терапии		5 суток терапии	
		Группы животных		Группы животных		Группы животных		Группы животных	
		1	2	1	2	1	2	1	2
Гемоглобин, г/л	82-148	96,3±1,2	97,4±1,1	96,8±0,9	97,2±1,8	98,3±0,5	94,7±1,8	99,4±0,4	85,3±1,2
Гематокрит, %	30 - 47	34,3±0,6	34,7±0,7	34,5±1,2	34,4±0,8	35,3±0,4	33,8±1,1	36,8±0,9	31,7±1,5
СОЭ, мм/ч	0-13	15,8±0,9	15,4±0,9	13,4±0,3	15,2±1,1	10,8±0,6*	14,3±1,3	7,4±0,3*	14,2±0,3
Общее кол-во эритроцитов, 10 ¹² /л	5,0-10,0	5,7±0,1	5,8±0,3	5,8±0,1	5,8±0,2	5,9±0,2	5,3±0,1	6,2±0,8	5,0±0,4
Общее кол-во лейкоцитов, 10 ⁹ /л	5,5-19,2	3,7±0,1	3,6±0,1	3,8±0,1	3,2±0,05	3,9±0,1*	3,0±0,2	4,7±0,05*	4,0±0,1
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0-3	3,7±0,1	3,6±0,1	3,5±0,1	3,4±0,2	2,8±0,1	3,1±0,2	2,5±0,1	3,2±0,1
Сегментоядерные нейтрофилы, %	35-75	45,7±3,2	47,1±3,1	47,0±1,2	47,6±0,9	45,0±1,2	48,3±1,8	40,0±0,8	51,9±2,6
Моноциты, %	1-4	3,2±0,1	3,4±0,2	3,1±0,1	3,3±0,2	2,8±0,1	2,9±0,2	2,9±0,1	2,8±0,2
Лимфоциты, %	36-55	38,8±1,5	37,4±1,1	38,8±0,9	37,2±1,1	41,4±2,3*	36,3±1,2	49,3±2,1*	35,4±1,5

*Примечание: P ≤ 0,05 по сравнению с группой контроля

Таблица 3. Динамика биохимических изменений при терапии кошек, больных панлейкопенией (n=10, M ± m, P)

Показатели	Норма	До начала лечения		1 сутки терапии		3 суток терапии		5 суток терапии	
		Группы животных		Группы животных		Группы животных		Группы животных	
		1	2	1	2	1	2	1	2
АСТ, U/L	9,0-39,5	48,7±0,9	49,4±0,8	56,3±1,8	56,4±2,5	53,1±0,9	57,3±1,3	46,7±1,5	54,2±1,3
АЛТ, U/L	8,0-52,0	74,3±1,4	76,8±1,1	78,3±1,1	74,2±1,0	69,3±2,6	70,8±1,5	52,6±0,8	70,4±1,8
Билирубин общий, мкмоль/л	0,1-7,0	4,5±0,5	4,7±0,8	4,2±0,6	4,7±1,2	4,0±1,2	4,9±0,8	4,2±0,2	4,0±0,5
ОБ, г/л	50,4-77,0	48,7±1,6	49,4±1,8	48,5±0,8	49,0±0,5	50,1±0,8	48,7±1,8	50,8±0,3	46,4±1,1
Глобулины, г/л	23,0-45,0	16,3±0,8	18,1±0,5	16,9±0,4	16,8±0,2	21,8±0,4	15,6±1,1	26,6±0,7	15,1±0,9
Альбумины, г/л	24,0-37,5	32,4±0,8	31,3±0,5	31,7±0,2	32,2±0,8	23,3±0,3	33,1±0,4	24,2±0,2	31,9±0,8
Креатинин, ммоль/л	48,6-165,0	96,3±0,2	92,4±1,1	91,7±0,3	90,8±1,1	93,4±2,6	92,6±1,8	91,3±1,4	89,6±0,8
Мочевина, ммоль/л	5,5-11,0	13,4±0,8	13,1±1,1	13,2±1,2	13,5±0,8	13,0±0,7	12,9±0,4	11,7±0,5	10,6±1,8
СРБ(+)	-	++	++	+	+	+	+	-	+

*Примечание: P ≤ 0,05 по сравнению с группой контроля

Таблица 4. Оценка эффективности лечения по группам (n=10)

группа	Кол-во дней до исчезновения диареи	Кол-во дней до исчезновения признаков реактивного гепатита	Кол-во дней до нормализации уровня СРБ	Кол-во дней до нормализации уровня СОЭ	Результат через 5 суток
контроль	Более 5	Более 5	Более 5	Более 5	Клиническое улучшение у 3 из 5 пациентов
опыт	3-4	4-5	5	3	Клиническое выздоровление у всех 5 пациентов

чавшиеся в появлении аппетита, приеме воды, ослаблении диареи. Отмечены позитивные изменения у 2 котят, которым проводили интенсивную терапию. Но она заключалась лишь в ослаблении болевого синдрома, появлении интереса к воде и исчезновении рвоты. Диарея по-прежнему присутствовала.

2. Динамика гематологических показателей при лечении кошек, больных панлейкопенией

При проведении гематологических исследований были получены данные, представленные в табл. 2. До начала терапии у животных обеих групп наблюдали повышение СОЭ, а также наличие СРБ (табл. 3).

Через 3 суток СОЭ уменьшилась во всех группах, но разница была более заметной в 1-й группе. У котят этой группы стал восстанавливаться уровень лейкоцитов в первую очередь за счет лимфоцитов. Данное состояние можно считать переломным моментом в терапии пациентов.

На 5-е сутки терапии в 1-й группе СОЭ снизилось до 7,4 мм/ч, возросло количество лейкоцитов, хотя и не достигло нижних границ нормы. СРБ в сыворотке крови котят этой группы больше не выявлялся. В группе контроля также отмечены определенные позитивные изменения (снижение СОЭ, повышение уровня лейкоцитов, снижение концентрации СРБ), однако эти изменения были незначительны.

3. Динамика биохимических показателей при лечении кошек, больных панлейкопенией

К началу лечения в сыворотке крови животных обеих групп отмечено снижение уровня общего белка за счет глобулиновых фракций (табл. 3), что может свидетельствовать о депрессии гуморального звена иммунитета. Отмечено существенное повышение активности АЛТ и АСТ. Уровень мочевины также был существенно выше нормы, очевидно, вследствие дегидратации из-за диареи и рвоты. Фильтрационная способность почек осталась состоятельной, несмотря на наличие реактивного гепатита.

Через 3 суток в группе опыта отмечали снижение активности АЛТ, свидетельствующее об ослаблении признаков реактивного гепатита. Активность АСТ также снизилась, что можно рассматривать как ослабление воспалительных явлений. Уровень мочевины оставался по-прежнему выше нормы, несмотря на проводимую регидратацию. В группе контроля также просматривалась позитивная динамика, однако она не была столь заметной.

На 5-е сутки отмечено исчезновение признаков реактивного гепатита у котят 1-й группы, о чем свидетельствовало снижение активности АЛТ. При этом в контроле этот показатель оставался существенно выше нормы. Уровень общего белка достиг границ референсных величин у животных опытной группы и остался существенно ниже такового у котят контрольной группы. Таким образом, включение ГП в схему терапии панлейкопении позволяет избежать летальных исходов и перехода болезни в хроническую стадию. Ослабление воспалительной реакции отмечали уже на 3-и сутки терапии, также благодаря ГП снижается риск поражения печени в форме реактивного гепатита. ГП способствовал преодолению лейкопении и восстановлению уровня глобулинов уже к 5-м суткам терапии.

Обсуждение

При панлейкопении возбудитель размножается в постоянно делящихся клетках кроветворной, в том числе лимфоидной ткани, герминативных клетках кишечника. Наиболее значительные изменения возникают в костном мозге [6,15]. При тяжелой форме заболевания на пике лейкопении практически все пролиферирующие элементы в костном мозге могут быть истощены. Численность СКК при этом минимальна, и оставшиеся клетки утрачивают способность компенсировать нехватку зрелых элементов [15, 22].

Отмечено [8], что основные ошибки при лечении панлейкопении происходят из-за того, что делается упор на введение препаратов, не ориентированных на клетки лимфогемопозитической системы (костный мозг, лимфоузлы, тимус), которая страдает в наибольшей степени (табл. 1), тогда как логичнее основывать терапию на использовании

антивирусной терапии, стимуляции собственных сил организма, восстановлении кроветворной функции, клеточного и гуморального иммунитета.

Вот почему важное значение при лечении панлейкопении приобретает способность препаратов на основе фосфорилированных полипептидов стимулировать мобилизацию СКК, активируя их выброс из частично опустошенного паравирусами костного мозга в кровяное русло [14]. Циркулирующие СКК затем целенаправленно попадают в ткани и органы-мишени, способствуя репопуляции клеток и восстанавливая лимфогемопоз.

Ослабление воспалительной реакции под действием ГП отметили уже через 3 суток терапии. Такой эффект характерен для фосфорилированных полипептидов, подавляющих активность 5- и 15-липоксигеназ [11].

Известно, что иммуномодуляторы на основе фосфорилированных полипептидов, Фоспренил (ФП) и ГП подавляют размножение ряда вирусов в чувствительных культурах клеток [2, 7], обладают профилактической и терапевтической эффективностью при экспериментальных вирусных инфекциях [3, 7] и вирусных заболеваниях мелких домашних животных [1, 5, 8-10, 12, 13, 19].

Помимо прямого противовирусного действия, ФП и ГП стимулируют противовирусный иммунный ответ. После введения в организм при вирусной инфекции они индуцируют раннее образование ИФН- γ , ФНО α и ИЛ-6 и ИЛ-12 [3], а также стимулируют активность естественных киллерных клеток, что, по-видимому, является одним из ключевых механизмов противовирусной активности ГП на ранних стадиях инфекции. Кроме того, судя по быстрому восстановлению уровня глобулиновой фракции под действием ГП, стимулируется и функция гуморального звена иммунитета. Это подтверждается ранее полученными данными о наличии у фосфорилированных полипептидов адьювантных свойств, в том числе по отношению к также безоболочечному человеческому энтеровирусу [4].

Выводы

1. Включение ГП в схему лечения больных панлейкопенией кошек в контролируемом исследовании сокращает сроки клинического выздоровления и способствует восстановлению структурно-функциональных показателей крови.

Литература

- Горчакова, М.Д. Новое в лечении панлейкопении кошек / М.Д. Горчакова, Ю.М. Бойкова, С.Э. Жавнис // Российский ветеринарный журнал. МДЖ. - 2014. - № 6. - С. 28-31.
- Кожевникова Т.Н., Викторова Е.Г., Козлов В.Г., Наровлянский А.Н., Санин А.В., Пронин А.В., Ожерелков С.В. Морапренилфосфаты подавляют размножение вируса энцефаломиелита Тейлера и накопление вирусного белка VP3 в чувствительных культурах клеток ВНК-21 и P388D1. Ж.микробиол., 2007, №3, с. 26-30.
- Кожевникова Т.Н., Ожерелков С.В., Измистьева А.В., Санина В.Ю., Наровлянский А.Н., Пронин А.В., Санин А.В. Влияние препаратов Гамапрен и Фоспренил, созданных на основе полипептидов растительного происхождения, на продукцию некоторых регуляторных цитокинов в норме и при экспериментальном клещевом энцефалите у мышей. Росс.иммунол. ж., 2008, т.2 (11) N2-3, с.250.
- Кожевникова Т.Н., Воронич М.Ф., Козлов В.Г., Ожерелков С.В., Наровлянский А.Н., Пронин А.В., Санин А.В. Использование фоспренила в качестве адьюванта для вакцин и стимулятора продукции специфических антител при изготовлении гипериммунных сывороток. Росс.ветеринарный журнал МДЖ 2006 N2 с.8-10
- Липин, А.В. Ветеринарный справочник традиционных и нетрадиционных методов лечения кошек / А.В. Липин, А.В. Санин, Е.В. Зинченко. - М.: Центрполиграф, 2005. 580 стр.
- Лисовая, В.В. Патологоанатомические изменения у котят при панлейкопении / В.В. Лисовая, А. Есипенко // Научный вестник ЛНУВМБТ імені С.З.Гжицького. - 2015. - Т. 15. - № 1. - С. 79783.
- Ожерелков С.В., Кожевникова Т.Н., Наровлянский А.Н. и др. Противовирусное действие препаратов Фоспренил и Гамапрен в отношении флавивирусов. Ветеринария и кормление. 2017; 3:78 - 80.
- Переслегина И.О., Дубровина Т.С., Клишова Т.Ю., Агафонова А.Д., Зотова С.Н. Сравнение двух схем лечения панлейкопении кошек. РВЖ МДЖ 2017 N5 с.24-28
- Савойская С.Л., Клицунова Н.В., Наровлянский А.Н., Пронин А.В., Санин А.В. Эффективность препарата Гамапрен при лечении аденовируса и парагриппа собак. Ветеринарный доктор2008. N11. с 15-16.
- Санин А.В., Савойская С.Л., Васильев И.К., Наровлянский А.Н., Пронин А.В., Е.В.Гордеева. Применение Гамапрена при лечении вирусных инфекций у кошек. Ветеринария Кубани 2009 №6 с.29-30.6.

11. Санин, А.В. Исследование противовоспалительной активности фосфенила в эксперименте / А.В. Санин, Суханова С.А., О.В. Проскурина, Н.М. Митрохин, И.В. Ганшина, Г.Ф. Судьяна, В.Ю. Санина, А.А. Виденина, Т.Н. Кожевникова, А.А. Санин, С.В. Ожерелков, А.В. Саличев, А.В. Пронин, А.Н. Наровлянский // Российский ветеринарный журнал. МДЖ. -2011. - № 4. - С. 17-20.
12. Санин А.В., Наровлянский А.Н., Ожерелков С.В., Пронин А.В., Санина В.Ю. Иммуномодуляторы в ветеринарной практике - применение и противоречия. Ветеринарная клиника. 2008. № 10-12.
13. Санин А.В., А.Н. Наровлянский, А.В. Пронин, В.Ю. Санина, Т.Н. Кожевникова. В.В. Анников, А.Е. Расстригин, Т.Е. Зарипова, Клиническая эффективность Гамапрена® при калицивирусной инфекции кошек. Ветеринария 2018 N5 с.25-31
14. Санин, А.В., В.В. Веселовский, Л.Л. Данилов, Т.Н. Кожевникова, О.С. Меримская, О.Ю. Сосновская, В.Ю. Санина, Т.Ю. Тимофеева Усиление мобилизации стволовых кроветворных клеток фосфорилированными полиизопреноидами // Росс. иммунол. ж. - 2008. - Т. 2 (11). - № 2-3. - С. 113.
15. Breuer, W. Bone marrow changes in infectious diseases and lymphohaemopoietic neoplasias in dogs and cats - a retrospective study / W. Breuer, K. Stahr, M. Majzoub, W. Hermanns // J. Comp. Pathol. - 1998. - Vol. 119. - pp. 57-66.
16. Chandler, E.A. Cats Diseases. I. Feline medicine and therapeutics. / E.A. Chandler, C.J. Gaskell, R.M. Gaskell. - Blackwell Publishing, 2004. - pp. 571-575.
17. Ikeda Y, Shinozuka J, Miyazawa T, Kurosawa K, Izumiya Y, Nishimura Y, Nakamura K, Cai J, Fujita K, Doi K, Mikami T. Apoptosis in feline panleukopenia virus-infected lymphocytes. // J.Virol. - 1998. Vol. 72.- pp. 6932-6936.
18. Kruse BD, Unterer S, Horlacher K, Sauter-Louis C, Hartmann K. Prognostic factors in cats with feline panleukopenia. J Vet Intern Med. 2010. 24(6), 1271-1276.
19. Legendre A.M., Kuritz T., Heide R.E., Baylor V.M. Polyprenyl Immunostimulant in Feline Rhinotracheitis: Randomized Placebo-Controlled Experimental and Field Safety Studies. Front. Vet Sci. 2017. 27 February.
20. Summers, Alleice (2014). "Chapter 9: Pansystemic diseases, Feline panleukopenia (feline distemper)". Common diseases of companion animals (3rd ed.). Elsevier - Health Sciences Division. pp. 163-164. ISBN 9780323101264.
21. Truyen U, Parrish CR (2013): Feline panleukopenia virus: Its interesting evolution and current problems in immunoprophylaxis against a serious pathogen. Vet Microbiol 165, 29-32.
22. Uzal F.A., Plattner B.L., Hostetter J.M. Alimentary System. Feline panleukopenia. In: Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 2 (6th Edition), 2016, 1-257.