

FeLV-ИНФЕКЦИЯ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ И ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ ЛЕЙКОЗА КОШЕК

Т.В. Москвина^{1,2}, М.Ю. Щелканов^{1,2,3}, А.В. Цыбульский¹

¹ ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток, Россия

² ФНЦ биоразнообразия наземной биоты ДВО РАН, г. Владивосток, Россия

³ ФГБНУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова, г. Владивосток, Россия

Резюме. Обзор посвящен оценке эффективности применения препаратов интерферона и индукторов его биосинтеза для лечения лейкоза кошек, а также анализу методических подходов для повышения эффективности методов интерферонотерапии. Лейкоз кошачьих — это системное злокачественное заболевание крови вирусной природы, заканчивающееся летальным исходом в сроки примерно до 3 лет после инфицирования. Этиологическим агентом, вызывающим это заболевание, является одноцепочечный РНК-содержащий ретровирус — Feline leukemia virus (FeLV). FeLV широко распространен в популяциях домашних кошек всех стран, а также нередко выявляется и в крови диких кошек, в том числе — представителей редких и исчезающих видов семейства кошачьих. В некоторых регионах распространенность FeLV может быть значительной не только среди домашних кошек, но и среди диких. В настоящее время существует несколько коммерчески доступных вакцинных препаратов для защиты кошек от FeLV-инфекции: например, инактивированные цельновирионные вакцины типа Nobivac Feline 2-FeLV с адьювантом, двухадьювантная субъединичная вакцина на основе белковых антигенов возбудителя и безадьювантная векторная ДНК-вакцина. Однако ни одна из существующих вакцин не обеспечивает надежную защиту от этого вируса. Кроме того, вакцинация кошек против FeLV нередко сопряжена с развитием разнообразных осложнений воспалительного, аллергического характера, шоковых реакций и даже таких крайне серьезных побочных эффектов, как развитие вакцин-ассоциированной саркомы в месте инъекции, что некоторые авторы связывают с применением адьювантов типа солей алюминия и др. В данном обзоре представлена краткая характеристика вируса FeLV, обсуждаются элементы патогенеза ассоциированных с FeLV-инфекцией патологических состояний, а также современные технологии профилактики и лечения лейкоза кошек. Дается оценка истории и современного состояния интерферонотерапии FeLV-инфекции и связанных с ней неопластических процессов у домашних кошек и некоторых диких видов семейства кошачьих. Рассматриваются возможные мероприятия, направленные на повышение эффективности интерферонотерапии лейкоза кошек на основе применения новых препаратов рекомбинантного интерферона различных типов и подтипов, а также индукторов

Адрес для переписки:

Москвина Татьяна Владимировна
690088, Россия, г. Владивосток, ул. Суханова, 8,
Дальневосточный федеральный университет.
Тел.: 8 902 057-29-64.
E-mail: rabchan1992@gmail.com

Contacts:

Tatyana V. Moskvina
690088, Russian Federation, Vladivostok, Sukhanova str., 8,
Far-Eastern Federal University.
Phone: +7 902 057-29-64.
E-mail: rabchan1992@gmail.com

Для цитирования:

Москвина Т.В., Щелканов М.Ю., Цыбульский А.В. FeLV-инфекция: проблемы и перспективы вакцинопрофилактики и интерферонотерапии лейкоза кошек // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 4. С. 624–634. doi: 10.15789/2220-7619-FPA-882

Citation:

Moskvina T.V., Shchelkanov M.Yu., Tsybulski A.V. FeLV-infection: problems and prospects of vaccine prevention and interferon-therapy of feline leukemia // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021, vol. 11, no. 4, pp. 624–634. doi: 10.15789/2220-7619-FPA-882

18-34-00075 мол. а «Изучение состояния системы интерферона у домашних кошек с сочетанной ретро- и парвовирусной патологией и различными экто- и эндопаразитами и разработка эффективных программ интерферонотерапии сочетанных вирусно-паразитарных заболеваний кошек».

18-29-090-060 мк «Изучение интерферонов статуса, а также уровня экспрессии генов p53 и gadd45g у животных с лейкозом и раком молочной железы при проведении экспериментальной терапии препаратами рекомбинантных интерферонов I–II–III типов и индукторами интерферона на основе двуцепочечных РНК и ДНК».

183400075 mol. a "Study of the interferon system in domestic cats with concomitant retro- and parvovirus pathology and various ecto- and endoparasitosis, as well as development of effective programs for interferon therapy for combined viral parasitic feline diseases".

1829090060 mk "Study of interferon status, as well as the level of p53 and gadd45g gene expression in animals with leukemia and breast cancer during experimental therapy with recombinant type I–II–III interferon preparations and double-stranded RNA and DNA-based interferon inducers".

интерферона. В заключение отмечается, что еще одним интересным и потенциально очень перспективным вариантом при определении стратегии биотерапии, связанной с модуляцией системы IFN в организме животных, пораженных FeLV-инфекцией, является применение индукторов образования эндогенного IFN.

Ключевые слова: лейкоз кошачьих, интерфероны, ретровирусы, противовирусная терапия, интерферонотерапия, опухоли.

FeLV-INFECTION: PROBLEMS AND PROSPECTS OF VACCINE PREVENTION AND INTERFERON-THERAPY OF FELINE LEUKEMIA

Moskvina T.V.^{a,b}, Shchelkanov M.Yu.^{a,b,c}, Tsybulski A.V.^a

^a Far-Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

^b Federal Scientific Centre of East Asia Terrestrial Biodiversity, Far-Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

^c Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. Here, we review an overall effectiveness of interferon-based preparations and interferon biosynthesis inducers for treatment of feline leukemia, as well as development of methodological approaches to improve efficacy of interferon therapy. Feline leukemia is a systemic hematopoietic malignancy caused by a single-stranded RNA retrovirus called Feline Leukemia Virus (FeLV) that leads to lethal outcome within about 3 years after the onset. FeLV is widely distributed in population of domestic cats worldwide, being often detected in the blood of wild cats, including those of rare and endangered species. In some regions, FeLV prevalence may be high not only among domestic cats, but among wild as well. Currently, there are several commercially available vaccines to protect cats from FeLV infection (e.g., inactivated whole-virion vaccines such as Nobivac adjuvanted Feline 2-FeLV, two-adjuvant subunit vaccine FeLV-derived protein antigens as well as non-adjuvanted vector DNA vaccine). However, none of such vaccines provides durable protection. In addition, vaccination of cats against FeLV is often associated with development of diverse inflammatory, allergic and shock complications, and highly serious side effects such as developing vaccine-associated sarcoma at the injection site that some researchers connect with use of adjuvants like aluminum salts etc. We briefly describe FeLV virus, pathogenetic parameters associated with FeLV infection as well as current technologies for preventing and treating feline leukemia. A historic background and current state of interferon therapy for FeLV infection as well as associated neoplastic processes in domestic cats and some wild species are evaluated. Possible interventions aimed at improving efficiency of interferon therapy of feline leukemia based on using new recombinant interferon preparations of various types and subtypes, as well as interferon inducers are discussed. In conclusion, it is noted that another interesting and potentially highly promising option in defining strategy of biotherapy associated with modulating IFN system in FeLV-infected animals might be to use of synthetic inducers triggering endogenous IFN production.

Key words: feline leukemia, interferon, retroviruses, antiviral therapy, interferon therapy, tumor.

Введение

Лейкоз кошачьих — это системное злокачественное заболевание крови вирусной природы, заканчивающееся летальным исходом в сроки примерно до 3 лет после инфицирования [16].

Этиологическим агентом, вызывающим это заболевание, является одноцепочечный РНК-содержащий ретровирус Feline leukemia virus (FeLV). Ретровирусы, многие из которых обладают канцерогенным (неопластическим) эффектом, обнаружены у большинства видов позвоночных организмов от рыб до млекопитающих [51]. Патологические состояния, развивающиеся в организме кошачьих вследствие инфицирования вирусом FeLV, являются одной из наиболее частых причин смерти кошек [55].

FeLV широко распространен в популяциях домашних кошек всех стран, а также нередко выявляется и в крови диких кошек, в том числе — представителей редких и исчезающих видов семейства кошачьих. В некоторых регио-

нах распространенность FeLV может быть значительной не только среди домашних кошек, но и среди диких.

В среднем примерно 0,5% домашних кошек инфицированы FeLV, а более 35% являются серопозитивными, т. е. имеют FeLV-специфические IgG-антитела, наличие которых указывает на имевший место контакт с антигенами возбудителя с последующим развитием противовирусного иммунитета без проявления признаков инфекции.

FeLV был впервые описан в 1964 г. шотландским исследователем Уильямом Джарретом, который, экспериментируя с заражением котят бесклеточным экстрактом лимфом, выделил вирус лейкоза кошек [21].

Заболевание некоторое время ассоциировалось исключительно с лейкемией, однако впоследствии было установлено, что начальными признаками болезни являются развитие анемии и иммуносупрессия [14], вследствие которых в организме инфицированных животных мо-

гут развиваться разнообразные патологические процессы бактериальной, вирусной, грибковой этиологии, а также различные неоплазии.

Вакцинные препараты в борьбе с FeLV-инфекцией

Первый вакцинный препарат для защиты кошек от FeLV-инфекции был предложен в 1986 г. [33], однако до сих пор не разработана технология эффективной надежной вакцинации кошек против FeLV, что можно объяснить как ретровирусной природой этого возбудителя и характерной для этих вирусов высокой активностью процессов мутагенеза и модификации антигенной структуры, так и развитием иммунологической компрометации организма инфицированных животных.

В настоящее время существует несколько коммерчески доступных вакцинных препаратов для защиты кошек от FeLV-инфекции (например, инактивированные цельновирсионные вакцины типа Nobivac Feline 2-FeLV с адьювантом, двухадьювантная субъединичная вакцина на основе белковых антигенов возбудителя и безадьювантная векторная ДНК-вакцина [44]). Однако ни одна из существующих вакцин не обеспечивает надежную защиту от этого вируса. Кроме того, вакцинация кошек против FeLV нередко сопряжена с развитием разнообразных осложнений воспалительного, аллергического характера, шоковых реакций и даже таких крайне серьезных побочных эффектов, как развитие вакцин-ассоциированной саркомы в месте инъекции, что некоторые авторы связывают с применением адьювантов типа солей алюминия и др. [38, 48].

Принято считать, что наиболее важными в плане иммуногенности и протективности являются такие антигены FeLV, как белок вируса лейкемии кошек gp70 и трансмембранный домен p15e, которые представляют собой молекулярные агенты, ответственные за развитие специфических реакций комплемент-зависимого цитолиза, антителозависимой цитотоксичности [13, 35], а также за продукцию вируснейтрализующих антител [9, 43]. Высокий титр антител против этих вирусных антигенов может определять латентное инфицирование вирусом FeLV и, как предполагают, вызывать элиминацию FeLV в организме кошек. Отмечена прямая корреляция между уровнем таких вирусспецифических гуморальных АТ и выраженностью противоопухолевой резистентности. Резистентность кошек к FeLV-инфекции существенно возрастает при титре циркулирующих в крови анти-FeLV-антител 1:32 и выше. В этих случаях кошки могут оставаться клинически здоровыми, однако в их организме вирус сохра-

няет репликативную активность и может выделяться в окружающую среду, неся угрозу заражения других животных. У кошек с клинической манифестацией FeLV-инфекции титр антивирусных антител обычно существенно ниже.

Наиболее популярным вакцинным препаратом против FeLV-инфекции в настоящее время является препарат Purevax FeLV (син. — Eurifel FeLV), производимый компаниями Merial (Франция) и Biokema S.A. (Швейцария). Это рекомбинантная ДНК-вакцина, в которой в качестве генетического вектора используется вирус оспы канареек (*Canarypox virus*), в геном которого интегрированы два гена FeLV — *gag* и *env* [58]. Такая вакцина считается более безопасной в отношении риска побочных реакций, так как не содержит никаких адьювантов. Это живая цельновирсионная вакцинная конструкция на основе векторного вируса, патогенного для птиц, но не реплицирующегося в клетках [46]. Данная вакцина имеет хорошую репутацию в ветеринарных клиниках по критериям эффективности и безопасности, однако не дает надежной гарантии неразвития заболевания.

Мы предполагаем, что невысокий протективный потенциал такой вакцины обусловлен не только тем, что гены ретровируса FeLV характеризуются высоким уровнем мутабельности (что в результате приводит к соответствующим проявлениям по типу антигенного дрейфа и шифта), но и в значительной степени тем, что в качестве вектора используется именно нереплицирующийся вирус. Соответственно, ограничена по времени и силе антигенная стимуляция организма кошки, и формирующийся иммунный ответ не характеризуется достаточной напряженностью и протективностью. Более оптимальным нам кажется подход с использованием для генов FeLV генетических векторов, характеризующихся низкой патогенностью, но обладающих репликативной активностью (например, популярных в генно-инженерных технологиях аденовирусов и адено-ассоциированных вирусов). Перспективными можно назвать и работы по созданию генно-инженерных вакцин, в которых гены *env* и *gag* экспрессируются в геноме герпесвируса кошек (FHV), и другие подходы, потенциально способные значительно повысить лечебно-профилактический эффект подобных вакцинных конструкций. Предложена схема вакцинации этими рекомбинантами, приводящая к 100%-ной защите кошек от вирусной лейкемии.

Интересным является вопрос о возможности применения вакцинных препаратов в терапевтических целях — для стимуляции анти-FeLV иммунного ответа у кошек-носителей этого вируса с целью пролонгации стадии хронического течения (ремиссии) заболевания.

В исследовании Helfer-Hungerbuehlera A.K. и соавт. [17] изучался терапевтический потенциал двух вакцинных препаратов: Purevax® FeLV (Biokema S.A., Швейцария) и рекомбинантной вакцины Leucogen® (Virbac, Швейцария), содержащей оболочечные гликопротеины FeLV серотипа А, а также адъювант. Пятикратная инъекция таких вакцинных препаратов с 3–4-недельным интервалом не привела к сколь-либо значимым терапевтическим сдвигам в организме экспериментально зараженных вирусом FeLV кошек. В ряде случаев отмечалось некоторое снижение репликативной активности вируса и прирост титров антивирусных антител, однако такая вакциноотерапия оказалась неспособна существенно снизить уровень вирусемии. Данные результаты свидетельствуют об отсутствии серьезных перспектив для терапевтического использования подобных вакцинных препаратов. Требуется дальнейшее проведение работ для получения более эффективных профилактических средств. Причем, как мы полагаем, это должны быть именно реплицирующиеся вакцинные конструкции. Контроль репликации и ее прекращение при необходимости может быть обеспечен применением лечебных противовирусных препаратов (аномальных нуклеозидов и др.), а также модуляцией системы интерферона, обусловленной применением индукторов интерферона и препаратов рекомбинантного интерферона. Данные методологические подходы, на наш взгляд, могут существенно повысить эффективность лечения лейкозов кошачьих.

Современные методические подходы к лечению FeLV-инфекции

Лечение FeLV-инфекции представляет собой очень сложную задачу. Как любое длительно текущее тяжелое заболевание с формирующейся полиорганной недостаточностью, FeLV-инфекция требует проведения большого комплекса общеукрепляющего и симптоматического лечения для коррекции нарушенных функций почек, печени, кишечника, системы кроветворения и других органов и физиологических систем.

В отношении антивирусного и противолейкозного лечения кошек с FeLV-инфекцией в настоящее время не существует способов достижения значимых и устойчивых позитивных терапевтических результатов. Некоторую эффективность показали препараты, обладающие иммуномодулирующими свойствами (в большей степени — стимуляторы Т-лимфоцитарного звена иммунитета), что выразилось в улучшении общего состояния больных животных и снижении смертности за счет пролонгации

хронической стадии заболевания и отсрочки времени наступления бластного криза. Однако выздоровления и эрадикации ретровируса добиться при этом не удавалось. Подобные результаты мы получали, в частности, при использовании препаратов пептидных гормонов тимуса (данные не представлены).

Препараты аномальных нуклеозидов при лейкозе кошек малоэффективны и плохо переносятся животными, а лечение препаратами, обладающими свойствами ингибиторов вирусной интегразы, также показывает слабый и неустойчивый положительный результат [4, 15].

Весьма эффективными в лечении лейкоза кошек многие исследователи считают протоколы химиотерапии, основанные на сочетании винкристина, циклофосамида и преднизолона, а также схемы химиотерапии с применением L-аспарагиназы и доксорубина. В данном обзоре мы не будем подробно останавливаться на этих способах химиотерапии лейкоза кошек. С одной стороны, это протоколы, аналогичные протоколам, давно с переменным успехом используемым и в клинике онкологических заболеваний человека. С другой стороны, это терапия, сопровождающаяся большим количеством весьма серьезных побочных негативных эффектов. И самое главное, что лечебный эффект такой терапии лейкоза кошек очень ограничен. Достигается в большом проценте случаев эффект ремиссии, но длительность такого эффекта, как правило, не превышает нескольких месяцев [10]. Возникают рецидивы, устойчивые к повторным курсам полихимиотерапии, а также новые неопластические процессы различного гистогенеза.

Таким образом, имеется полная аналогия лейкозов кошачьих и подобных патологических процессов в клинической онкологии и онкогематологии человека. Причем, в отличие от клинической медицины, в ветеринарной медицине пока нет способов биотерапии рака и лейкозов животных, способных обеспечивать терапевтический эффект, сопоставимый, например, с эффективностью Иматиниба при хроническом миелолейкозе человека или с эффективностью при меланоме и некоторых формах рака препаратов моноклональных антител — модуляторов активности иммунологических чек-пойнтов — контрольных точек иммуногенеза.

Интерфероны в практике цитокинотерапии лейкоза кошек

Большие надежды возлагались и возлагаются на технологии биотерапии лейкоза кошек, в том числе с применением препаратов цитокинов, обладающих большим спектром биологической активности — противовирусной,

иммуномодулирующей, антипролиферативной, противоопухолевой и др. [24, 36]. Наш опыт совместной работы с рядом ветеринарных клиник позволяет говорить о наличии некоторого терапевтического эффекта, например, препаратов рекомбинантных интерлейкинов IL-1 и IL-2, который выражается во временном улучшении состояния животных, повышении резистентности к вторичным инфекциям и в целом пролонгации жизни. Причем применялись рекомбинантные препараты интерлейкинов человека: соответственно, беталейкин (IL-1) и ронколейкин (IL-2). Положительный терапевтический эффект был транзитным и отсутствовал при повторных курсах терапии. Очевидно, это является следствием иммуногенности препаратов человеческих интерлейкинов для организма кошек. В частности, IL-1 и IL-2 человека и кошки при сравнении нуклеотидной последовательности мРНК оказываются гомологичными только на 82 и 86% соответственно. Рекомбинантные, специфичные для кошек интерлейкины (IL-1 α и IL-1 β) и IL-2, а также ряд других цитокинов (IL-4, IL-6, IL-8, CSF, TNF α) получены и предлагаются, например, компаниями Innovative Research (США), Kingfisher Biotech, Inc. (США) или Novus (США). Лечение лейкоза кошек подобными препаратами интерлейкинов на практике является дорогостоящим мероприятием и пока недостаточно проработано. Тем не менее лечение FeLV-инфекции и ассоциированных с ней патологических процессов иммунодефицитного и неопластического типа препаратами интерлейкинов, по нашему мнению, является очень перспективным направлением, которое позволит достичь серьезных успехов в лечении вирусных и онкологических заболеваний кошачьих. Например, в исследовании несколько другого профиля Jas D. и соавт. [22] при биотерапии рекомбинантным кошачьим IL-2, индуцированным вирусом оспы канареек, такой частой для кошек злокачественной опухоли, как саркома кошачьих, получены впечатляющие результаты, характеризующие значительное снижение риска рецидива и 2–3-кратную пролонгацию времени безрецидивного течения заболевания.

Учитывая тот факт, что ключевым драйвером лейкозогенеза у кошек является вирусный агент, особый интерес вызывают попытки лечения этого заболевания с помощью применения препаратов интерферона и, возможно, индукторов интерферона. Можно предположить, что эффективная интерферонотерапия принципиально позволит достичь следующих результатов:

1. положительного влияния на динамику развития заболевания: от торможения репликативной и экспрессионной активности вируса до активации механизмов эрадикации вируса и развития состояния длительной устойчивой ремиссии или даже полной санации организма;

2. поддержания более эффективного функционирования механизмов противоопухолевого иммунологического надзора и в целом эффективности иммунной системы в охране антигенно-структурного гомеостаза организма кошки;

3. индукции механизмов гибели малигнизированных клеток по апоптозному и другим механизмам.

То есть, как минимум, после проведения интерферонотерапии можно ожидать развития состояния пролонгированной в той или иной степени ремиссии. Однако для достижения таких результатов необходимо решить комплексную стратегическую проблему: получить действительно эффективные препараты и выработать оптимальную технологию их применения, а также обеспечить переносимость организмом животных этой терапии, как правило, сопровождающейся побочными эффектами вплоть до тяжелых реакций по типу «цитокинового шторма».

Применение препаратов IFN в практике лечения онкологических заболеваний имеет уже достаточно большую историю как в клинике, так и ветеринарии [35, 39, 47]. Эффективность интерферонотерапии тестировали при самых различных онкологических процессах, однако существенные терапевтические результаты достигались далеко не всегда. При ряде заболеваний, таких как меланома и системные миелолифолиферативные заболевания крови, результаты интерферонотерапии нередко оказывались впечатляющими [37, 39], тогда как при других вариантах злокачественных опухолей терапевтическая эффективность оказывалась незначительной или отсутствовала.

Попытки увязать интерпретацию плохой воспроизводимости и недостаточной широты спектра противоопухолевого действия IFN с его противовирусной активностью в отношении именно вирус-индуцированных процессов и опухолей с высокой иммуногенностью выглядят логичными, однако не всегда подкреплены достаточной доказательной базой. Кроме того, очень ограничен список препаратов IFN, тестированных на противоопухолевую активность. Практически в абсолютном большинстве случаев это IFN α 2, IFN β и IFN γ . При лейкозе кошачьих и ряде вирусных инфекций с высоким канцерогенным потенциалом практически монополюсно применяется препарат IFN ω [12, 13, 51], а также (ввиду ограниченности арсенала видоспецифических кошачьих препаратов IFN) проводится тестирование противоопухолевой активности препаратов человеческого IFN (опять же, IFN α 2, IFN β и IFN γ) [7]. Авторы подобных исследований полагают, что высокий уровень гомологии нуклеотидных последовательностей генов и аминокислотных последовательностей белков IFN может свидетель-

ствовать в пользу возможности преодоления видоспецифических ограничений, и в ряде экспериментов действительно был получен заметный терапевтический эффект в лечении ряда обладающих канцерогенным потенциалом вирусных инфекций [6, 11, 26]. Однако успех в подобном лечении достигался далеко не всегда. Например, Stuetzer В. и соавт. [55] не получили никакого терапевтического эффекта при лечении лейкозогенной FeLV-инфекции кошек комбинацией препаратов азидотимидина и рекомбинантного человеческого IFN α . Отметим, что представление о высоком уровне гомологии интерферонов кошки и человека является необоснованным. Например, при сравнении (с использованием программ MEGA Version 7.0.26 и Blast) нуклеотидных последовательностей мРНК IFNA2 кошки и человека (NCBI Reference Sequence: NM_001245021.1 и NM_000605.3 соответственно) идентичность обнаруживается только на уровне 77%. Итогом может являться как недостаточная аффинность связи молекул ксеногенного IFN с соответствующими рецепторами, так и генерация иммунного ответа против эпитопов ксеногенного IFN, приводящая к полному отсутствию его эффективности, особенно при повторных курсах терапии.

Очевидно, что плохая прогнозируемость воспроизведения терапевтического результата интерферонотерапии связана и с недостаточностью изученности сигнальных путей, задействованных в различных видах биологической активности IFN. Кроме того, имеет место явный дисбаланс в изучении продуктов других структурных генов системы IFN кроме традиционно используемых в подобных экспериментах IFN α 2, IFN β 1 и IFN γ [26, 28, 50].

Известно, что существует несколько классов молекул IFN, относящихся к трем типам. К I типу относятся IFN классов α , β , δ , ϵ , τ , ω , ко II типу — IFN γ и к III типу — IFN λ . Нередко внутри отдельных классов интерферонов выделяют многочисленные подклассы.

Большинство белковых продуктов этого большого семейства генов пока находится вне активно изучаемого спектра продуктов данной системы, хотя уже и имеются сообщения о некоторых особенностях действия, например, IFN λ [30]. В частности, описано менее выраженное общетоксическое действие [9, 29] и, по ряду сообщений, наличие заметной антипролиферативной и противоопухолевой активности этих IFN [32, 57].

Спектр доступных для практических ветеринаров фармакопейных препаратов видоспецифических кошачьих интерферонов в настоящее время неширок. В продаже имеются рекомбинантный препарат интерферона I типа IFN ω , производимый в Европе фирмой Virbac под торговой маркой Virbagen Omega, и российский препарат

Фелиферон (также рекомбинантный препарат кошачьего IFN ω). Препарат имеет заметный терапевтический эффект, однако не способен привести к полному подавлению репликативной активности ретровируса и его эрадикации. При его использовании в нетерминальных стадиях FeLV-инфекции достигается снижение показателей смертности примерно на 20–30% [8].

За последнюю четверть века были клонированы многие гены системы интерферона кошачьих: в частности, IFN ω 1-13, IFN α 1-3, 5, 6, 7-14 [49]. Однако к настоящему времени рекомбинантные продукты далеко не всех этих генов протестированы при вирусных и других заболеваниях кошек.

Ситуация в определенной степени схожа с текущим состоянием биотерапии препаратами интерферонов заболеваний человека. Несмотря на большое количество торговых марок рекомбинантных препаратов человеческого интерферона, в абсолютном большинстве случаев это препараты IFN α 2, которые преимущественно и испытываются в клинических экспериментах. В последние годы определенные работы проводятся с рекомбинантными IFN β и IFN γ .

В ветеринарной медицине кошек практически эксклюзивно используются препараты кошачьего IFN ω Intercat и Virbage Omega, которые, кстати, применяются и для биотерапии ряда заболеваний собак, таких как лимфома собак, меланомы, саркома, карцинома, чума собак, парвовирусная и папилломавирусная инфекции [25, 31].

Проблема адекватного выбора технологии IFN-терапии существенно усложняется наличием большого количества IFN-регулирующих и IFN-индуцибельных продуктов. Тем не менее существуют определенные критически значимые звенья в системе IFN, выявление и детальная характеристика которых исключительно важны для достижения стабильной эффективности препаратов IFN. Например, достаточно давно описана ситуация, когда не удается достигнуть развития антивирусного состояния даже при применении высоких доз IFN у мышей, генетически нокаутированных по гену Mx1 [53, 54]. Исходя из этого, можно предположить, что, например, оценка уровня экспрессии Mx1 способна служить одним из важнейших прогностических факторов для прогнозирования эффективности/неэффективности IFN-терапии по крайней мере некоторых вирусных инфекций.

В отношении противоопухолевой активности IFN (ее реализации, прогнозирования и мониторинга) подобную ключевую роль могут играть активно изучаемые в настоящее время сигнальные пути IRF и STING. Например, показано, что лиганды STING вызывают быструю регрессию ряда опухолевых образований, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией [2].

При проведении IFN-терапии онкологических больных представляется исключительно важным параллельный учет целого ряда биохимических, гематологических, иммунологических показателей, характеризующих состояние иммунной и других физиологических систем. На наш взгляд, чрезвычайно актуальной является и параллельная оценка показателей экспрессии молекулярных механизмов противоопухолевой защиты, в частности — генов-супрессоров опухолевого роста. В качестве таковых из большого количества продуктов подобных генов мы в своей работе выбрали P53 (TP53) и GADD45G. Гены этих белковых продуктов секвенированы и клонированы как у человека, так и у многих видов животных, в том числе у животных семейства кошачьих [40, 41], и роль их в канцерогенезе активно изучается в настоящее время [18, 23].

В отношении оценки значения P53 как прогностического маркера для оценки вероятной динамики развития онкологического процесса и мониторинга эффективности проводимого лечения отметим, что несмотря на большое количество научных публикаций, посвященных изучению этого многофункционального противоопухолевого «молекулярного полицейского», ситуация остается неоднозначной [58]. Например, Peller S. и соавт. [45] указывают, что частота изменений активности TP53 при онкогематологических процессах невысока (около 10–15%), а Konikov E. и соавт. [26] обнаружили сверхэкспрессию TP53 при лейкозе в стадии бластного криза при невысоком уровне экспрессии в хронической стадии. Причем только в ряде случаев лейкозной патологии авторы обнаружили возможную связь нефункциональности высоких уровней TP53 с гиперэкспрессией MDM2 [26].

Sellmann L. и соавт также получили сходные результаты, демонстрирующие, что высокие уровни TP53 могут иметь место при более агрессивном течении хронического миелоидного лейкоза, однако высказали предположение что данный эффект связан с накоплением так называемой бета-формы мутантного TP53 [52]. Это предположение подтверждается результатами работ, в которых было показано, что при нормальном или повышенном уровне активности TP53 его функциональность может быть серьезно нарушена вследствие большого разнообразия точечных мутаций, секвестрации и неадекватных конформаций белка [5, 51, 42].

На основании подобных фактов мы предполагаем, что, несмотря на всю ценность оценки уровня экспрессии гена *p53*, этот показатель не может служить самостоятельным маркером для прогноза течения заболевания и мониторинга эффективности противоопухолевой терапии [61]. Он должен оцениваться в комбинации с другими показателями, характеризующими

состояние молекулярных механизмов противоопухолевого надзора.

В последнее время пристальное внимание исследователей привлекает изучение взаимодействий на уровне «система интерферона—P53—PD1L/PD1R». Особенно интересны результаты, демонстрирующие неоднозначность противоопухолевого действия системы IFN вследствие возможной активации молекулярных механизмов, увеличивающих эффективность уклонения опухоли от иммунологического надзора. Показано, например, что PD-L1 и PD-L2, являющиеся лигандами для контрольной точки иммунного ингибирования PD-1, могут быть индуцированы в опухолях путем воздействия IFN [11], что также приводит к уклонению от иммунитета. Garcia-Diaz A. и соавт. показали, в частности, что ось IFN γ —JAK1/JAK2—STAT1/STAT2/STAT3—IRF1 регулирует экспрессию PD-L1 с привязкой IRF1 к его промотору. Это исследование охватывает сигнальные пути, связанные с IFN-регулирующими факторами конкретно IFN γ , однако вероятность подобных противоположных ожидаемым эффектов нужно учитывать в каждом подобном исследовании.

В дополнение к оценке активности экспрессии *p53* мы предлагаем использовать оценку важного молекулярного регулятора клеточного цикла — гена *mGADD45G* [19], предполагая, что существенно более информативной будет одновременная оценка уровня экспрессии генов *p53* и *gadd45*. Известны три представителя семейства молекул GADD45: A, B, G. Наиболее целесообразным нам представляется исследование уровня активности GADD45G ввиду его сравнительно более выраженной ассоциации с механизмами репарации ДНК, апоптоза и антитуморогенной активности [19, 23, 34, 56, 59].

Представленные в научной литературе данные о роли экспрессии продуктов гена *gadd45* в канцерогенезе позволяют говорить о том, что этот показатель может служить одним из наиболее чувствительных тестов, позволяющих прогнозировать течение многих патологических процессов [33], в том числе онкологических, и проводить мониторинг эффективности лечения.

Можно предположить актуальность изучения модулирующей активности препаратов IFN (и его индукторов) и различных терапевтических схем с их участием на экспрессию генов *gadd45* как критерия, свидетельствующего о вероятности достижения терапевтического противоопухолевого эффекта и способного служить в качестве маркера для мониторинга оценки эффективности проводимого лечения. Целесообразность такого методологического подхода подтверждается, например, данными Huang W.S. и соавт. [20], которые устано-

вили связь цитостатической и апоптоз-стимулирующей активности алкалоида СІL-102 (1-[4-(фуро[2,3-*b*]-хинолин-4-иламино)фенил]этанон), выделенного из коры дерева *Camptotheca acuminata*, на клетки колоректальной карциномы с сигнальными путями, задействующими P21 и GADD45 [20].

Эффективность препаратов IFN при различных видах онкологической патологии различна, и в настоящее время не существует достоверных критериев прогноза эффективности IFN-терапии при системных и солидных вариантах онкопатологии. Ситуация осложняется большим количеством продуктов структурных генов, особенно генов IFN I типа. При этом количество IFN различных классов, протестированных на противоопухолевую и другие виды активностей, не столь значительно.

При проведении филогенетических исследований системы IFN мы обратили внимание на некоторые из продуктов этой системы, которые, на наш взгляд, могут иметь различающийся (и, возможно, существенно) спектр биологической активности.

В частности, обращает на себя внимание локализация гена IFN α 14 в другой филогенетической кладе в сравнении с другими интерферонами класса альфа. На наш взгляд, представленные данные дают некоторые основания для более детальной оценки антивирусной, иммуномодулирующей и противоопухолевой активности такого сочетания препаратов рекомбинантных интерферонов — IFN α 14, IFN β 1 и IFN γ . В пользу данного методологического подхода свидетельствуют, например, результаты работы Abraham S. и соавт. [1], которые в экспериментах с заражением гуманизированных мышей вирусом HIV-1 обнаружили протективный эффект IFN α 14 и IFN β 1, существенно превосходящий действие других препаратов IFN I типа. Отметим также и полученные Baldwin S.L. и соавт. [3] данные о том, что, например, IFN α 1–6 могут существенно различаться по антипролиферативной активности и по способности вызывать активацию механизмов апоптоза. А в работе Zhao H. и соавт. [60] при изучении антивирусной активности рекомбинантных продуктов 11 субтипов IFN α амурского тигра (*Panthera tigris altaica*) против вируса везикулярного стоматита, чумы собак и вируса птичьего гриппа (AIV) было показано, что IFN α 9 существенно превосходил другие изученные субтипы IFN α по таким параметрам, как ингибирование транскрипционной и экспрессионной активности вирусов. Кроме того, в этой работе был выявлен интересный факт, свидетельствующий о том, что спектр биологической активности IFN α 9 характеризовался более выраженной экспрессией гена *p53*, продукт которого, как известно, способен индуцировать апоптоз-

ные механизмы программируемой клеточной гибели. Авторы подчеркивают, что данное обстоятельство может свидетельствовать о вероятном более эффективном действии субтипа IFN α 9, направленном на элиминацию вирус-инфицированных и малигнизированных клеток.

Результаты этих работ, конечно, нельзя механически экстраполировать на проблемы, связанные с FeLV-инфекцией кошек. Тем не менее мы являемся сторонниками необходимости более широкого фронта исследований обширного семейства молекул интерферонов для выбора наиболее эффективного варианта интерферонотерапии вирусных и гематоонкологических заболеваний.

В последние годы появились работы, углубляющие представления об особенных механизмах действия IFN III типа. Например, в работе Kelm N.E. и соавт. [24] отмечена сравнительно более высокая противоопухолевая активность и менее выраженные негативные эффекты IFN α 1 при сравнении с другими IFN. Пристальное внимание исследователей направлено на апоптоз-стимулирующий и антитуморогенный потенциал IFN λ [60]. Однако в настоящее время спектр терапевтической активности препаратов IFN III типа при вирусных и онкологических заболеваниях остается еще недостаточно изученным, что не позволяет четко формировать критерии назначения и оценки эффективности этих препаратов. Требуется детальное изучение механизмов действия этих IFN при различных формах патологии у человека и животных.

Заключение

Анализ большого объема научных публикаций, посвященных применению препаратов IFN при вирусных инфекциях и онкологических процессах у животных семейства кошачьих, позволяет утверждать, что интерферонотерапия этих заболеваний (и лечение лейкозов в том числе) является многообещающим направлением биотерапии. На наш взгляд, ключевым условием для существенного прорыва в этом направлении является выполнение двух требований.

Во-первых, необходимо проведение сравнительных исследований терапевтической (в контексте данного обзора — антилейкозной) активности рекомбинантных продуктов всех структурных генов IFN I, II, III типов. Очевидно, что при разных вариантах патологического процесса требуется превалирование того или иного вида биологической активности IFN, а именно 1) ингибирования вирусной транскрипции и репликации; 2) антипролиферативного эффекта; 3) активации процессов репарации ДНК; 4) модуляции рецепторного поля иммунокомпетентных клеток для более эффективной межклеточной

кооперации; 5) индукции механизмов апоптоза и некроптоза для санации организма от вирус-инфицированных и малигнизированных клеток.

Во-вторых, должны быть выработаны надежные алгоритмы для выбора того или иного способа интерферонотерапии. Очевидно, например, что при лейкозе кошек могут потребоваться значительно различающиеся технологии интерферонотерапии основного заболевания на этапе хронического течения лейкозного процесса, его активации и бластного криза. Лейкемический вариант и вариант с образованием солидных неопластических образований типа лимфом и лимфосарком также потребуют существенной коррекции биотерапевтических подходов к иммунотерапии.

Учитывая тот факт, что FeLV-индуцированные гематоонкологические процессы являются в большинстве случаев длительно развивающимися патологическими процессами, проведение работ по оптимизации технологии лечения препаратами интерферона требует применения высокоинформативных иммунологических и молекулярно-генетических тестов, характеризующих в организме больных животных состояние про-

тивовирусных и противоопухолевых механизмов. В этом плане, наряду с соответствующими методами, направленными на характеристику собственно интерфероновому статусу, мы полагаем перспективным проведение оценки экспрессионной активности некоторых генов — супрессоров опухолевого роста. В частности, одним из наиболее достоверных критериев оценки эффективности проводимой интерферонотерапии мы считаем уровень экспрессии генов *gadd45* и *p53*.

В заключение отметим также, что еще одним интересным и потенциально очень перспективным вариантом при определении стратегии биотерапии, связанной с модуляцией системы IFN в организме животных, пораженных FeLV-инфекцией, является применение индукторов образования эндогенного IFN. Современные технологии использования, например, лигандов для TLR-3, 7-9, способы активации сигнальных путей IRF и STING и т. п. представляют собой перспективные направления для поиска действительно таргетно-ориентированных эффективных подходов для достижения успехов в лечении FeLV-инфекции и ассоциированных с ней неопластических процессов.

Список литературы/References

1. Abraham S., Choi J.G., Ortega N.M., Zhang J., Shankar P., Swamy N.M. Gene therapy with plasmids encoding IFN- β or IFN- α 14 confers long-term resistance to HIV-1 in humanized mice. *Oncotarget.*, 2016, vol. 7, pp. 78412–78420. doi: 10.18632/oncotarget.12512
2. Baird J.R., Feng Z., Xiao H.D., Friedman D., Cottam B., Fox B.A., Kramer G., Leidner R.S., Bell R.B., Young K.H., Crittenden M.R., Gough M.J. STING expression and response to treatment with STING ligands in premalignant and malignant disease. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 2: e0192988. doi: 10.1371/journal.pone.0187532
3. Baldwin S.L., Powel T.D., Sellins K.S., Radecki S.V., Cohen J.J., Milhausen M. The biological effects of five feline IFN- α subtypes. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2004, vol. 99, pp. 153–167. doi: 10.1016/j.vetimm.2004.01.012
4. Boesch A., Cattori V., Riond B., Willi B., Meli M.L., Rentsch K.R., Hosie M.J., Hofmann-Lehmann R., Lutz H. Evaluation of the effect of short-term treatment with the integrase inhibitor raltegravir (IsentressTM) on the course of progressive feline leukemia virus infection. *Vet. Microbiol.*, 2015, vol. 175, pp. 167–178. doi: 10.1016/j.vetmic.2014.10.031
5. Brosh R., Rotter V. When mutants gain new powers: news from the mutant p53 field. *Nat. Rev. Cancer.*, 2009, vol. 9, pp. 701–713. doi: 10.1038/nrc2693
6. Cardellino U., Ciribilli Y., Andreotti V., Modesto P., Menichini P., Fronza G., Pellegrino C., Inga A. Transcriptional properties of feline p53 and its tumour-associated mutants: a yeast-based approach. *Mutagenesis*, 2007, vol. 22, pp. 417–423. doi: 10.1093/mutage/gem038
7. Cummins J.M., Tompkins M.B., Olsen R., Tompkins W.A., Lewis M.G. Oral use of human alpha interferon in cats. *J. Biol. Response Mod.*, 1988, vol. 7, pp. 513–523.
8. De Mari K., Maynard L., Sanquer A., Lebreux B., Eun H.M. Therapeutic effects of recombinant feline interferon-omega on feline leukemia virus (FeLV)-infected and FeLV/feline immunodeficiency virus (FIV)-coinfected symptomatic cats. *Vet. Intern. Med.*, 2004, vol. 18, pp. 477–482. doi: 10.1111/j.1939-1676.2004.tb02570.x
9. De Noronha F., Grant C.K., Lutz H., Keyes A., Rouston W. Circulating levels of feline leukemia and sarcoma viruses and fibrosarcoma regression in persistently viremic cats. *Cancer Res.*, 1983, vol. 43, pp. 1663–1668.
10. Fiorito F., Cantiello A., Granato G.E., Navas L., Diffidenti C., De Martino L., Maharajan V., Olivieri F., Pagnini U., Iovane G. Clinical improvement in feline herpesvirus 1 infected cats by oral low dose of interleukin-12 plus interferon-gamma. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, 2016, vol. 48, pp. 41–47. doi: 10.1016/j.cimid.2016.07.006
11. Garcia-Diaz A., Shin D.S., Moreno B.H., Saco J., Escuin-Ordinas H., Rodriguez G.A., Zaretsky J.M., Sun L., Hugo W., Wang X., Parisi G., Saus C.P., Torrejon D.Y., Graeber T.G., Comin-Anduix B., Hu-Lieskovan S., Damoiseaux R., Lo R.S., Ribas A. Interferon receptor signaling pathways regulating PD-L1 and PD-L2 expression. *J. Proteome Res.*, 2020, vol. 19, no. 11, pp. 4393–4397. doi: 10.1016/j.jpro.2017.04.031
12. Gil S., Leal R.O., McGahie D., Sepúlveda N., Duarte A., Niza M.M.R.E., Tavares L. Oral recombinant feline interferon-omega as an alternative immune modulation therapy in FIV positive cats: clinical and laboratory evaluation. *Res. Vet. Sci.*, 2014, vol. 96, pp. 79–85. doi: 10.1016/j.rvsc.2013.11.007
13. Grant C.K., De Noronha F., Tusch C., Michalek M.T., McLane M.F. Protection of cats against progressive fibrosarcoma and persistent leukemia virus infection by vaccination with feline leukemia cells. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1980, vol. 65, pp. 1285–1292. doi: 10.1093/jnci/65.6.1285

14. Hartmann K. Feline leukemia virus infection. In: Infectious Diseases of the Dog and Cat, 4th ed. St. Louis, MO: Saunders/Elsevier, 2012, pp. 67–75.
15. Hartmann K. Efficacy of antiviral chemotherapy for retrovirus-infected cats. What does the current literature tell us? *J. Fel. Med. Surg.*, 2015, vol. 17, pp. 925–939. doi: 10.1177/1098612X15610676
16. Hardy W.D., McClelland A.J. Feline leukemia virus: its related diseases and control. *Vet. Clin. North Am.*, 1977, vol. 7, pp. 93–103.
17. Helfer-Hungerbuehler A.K., Widmera S., Kessler Y., Rionda B., Boretto F.S., Grest P., Lutza H., Hofmann-Lehmann R. Long-term follow up of feline leukemia virus infection and characterization of viral RNA loads using molecular methods in tissues of cats with different infection outcomes. *Virus Res.*, 2015, vol. 197, pp. 137–150. doi: 10.1016/j.virusres.2014.12.025
18. Ishiguro H., Kimura M., Takahashi H., Tanaka T., Mizoguchi K., Takeyama H. GADD45A expression is correlated with patient prognosis in esophageal cancer. *Oncol. Lett.*, 2016, vol. 11, pp. 277–282. doi: 10.3892/ol.2015.3882
19. Hoffman B., Liebermann D.A. Gadd45 in modulation of solid tumors and leukemia. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2013, vol. 793, pp. 21–33. doi: 10.1007/978-1-4614-8289-5_2
20. Huang W.S., Kuo Y.H., Kuo H.C., Hsieh M.C., Huang C.Y., Lee K.C., Lee K.F., Shen C.H., Tung S.Y., Teng C.C. CIL-102-induced cell cycle arrest and apoptosis in colorectal cancer cells via upregulation of p21 and GADD45. *PLoS One*, vol. 12, no. 1: e0168989. doi: 10.1371/journal.pone.0168989
21. Jarrett O. Pathogenicity of feline leukemia virus is commonly associated with variant viruses. *Leukemia*, 1992, vol. 6, no. 3, pp. 153–154. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
22. Jas D., Soyer C., De Fornel-Thibaud P., Oberli F., Vernes D., Guigal P.M., Poulet H., Devauchelle P. Adjuvant immunotherapy of feline injection-site sarcomas with the recombinant canarypox virus expressing feline interleukine-2 evaluated in a controlled monocentric clinical trial when used in association with surgery and brachytherapy. *Trials Vaccinol.*, 2015, vol. 4, pp. 1–8. doi: 10.1016/j.trivac.2014.11.001
23. Kaushiki M., Sha X., Bhatia R., Hoffman B., Liebermann D. Loss of stress sensor GADD45a accelerates BCR-ABL-driven leukemogenesis. *Blood*, 2011, vol. 118, no. 21: 1668. doi: 10.1182/blood.V118.21.1668.1668
24. Kelm N.E., Zhu Z., Ding V.A., Xiao H., Wakefield M.R., Bai Q., Fang Y. The role of IL-29 in immunity and cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2016, vol. 106, pp. 91–98. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.08.002
25. Klotz D., Baumgärtner W., Gerhauser I. Type I interferons in the pathogenesis and treatment of canine diseases (Review). *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2017, vol. 191, pp. 80–93. doi: 10.1016/j.vetimm.2017.08.006
26. Kociba G.J., Garg R.C., Khan K.N.M., Reiter J.A., Chatfield R.C. Effects of orally administered interferon- α on the pathogenesis of feline leukaemia virus-induced erythroid aplasia. *Comp. Haematol. Intern.*, 1995, vol. 5, pp. 79–83. doi: 10.1007/BF00638923
27. Koníková E., Kusenda J. Altered expression of p53 and MDM2 proteins in hematological malignancies. *Neoplasma*, 2003, vol. 50, pp. 31–40.
28. Lasfà A., Zloza A., Cohen-Solal K.A. IFN-lambda therapy: current status and future perspectives. *Drug Discov. Today*, 2016, vol. 21, pp. 167–171. doi: 10.1016/j.drudis.2015.10.021
29. Lazear H.M., Nice T.J., Diamond S. Interferon- λ : immune functions at barrier surfaces and beyond. *Immun. Rev.*, 2015, vol. 43, pp. 15–28. doi: 10.1016/j.immuni.2015.07.001
30. Leal R.O., Gil S., Brito M.T., McGahie D., Niza M.M., Tavares L. The use of oral recombinant feline interferon omega in two cats with type II diabetes mellitus and concurrent feline chronic gingivostomatitis syndrome. *Ir. Vet J.*, 2013, vol. 66, no. 1: 19. doi: 10.1186/2046-0481-66-19
31. Li S.F., Zhao F.R., Shao J.J., Xie Y.L., Chang H.Y., Zhang Y.G. Interferon-omega: current status in clinical applications (Review). *Int. Immunopharmacol.*, 2017, vol. 52, pp. 253–260. doi: 10.1016/j.intimp.2017.08.028
32. Li Q., Kawamura K.G., Fumilwata M., Numasaki M., Suzuki N., Shimada H., Tagawa M. Interferon- λ induces G1 phase arrest or apoptosis in oesophageal carcinoma cells and produces anti-tumour effects in combination with anti-cancer agents. *Eur. J. Cancer.*, 2010, vol. 46, pp. 180–190. doi: 10.1016/j.ejca.2009.10.002
33. Louwerens M., London C.A., Pedersen N.C., Lyons L.A. Feline lymphoma in the post-feline leukemia virus era. *J. Vet. Intern. Med.*, 2005, vol. 19, pp. 329–335. doi: 10.1111/j.1939-1676.2005.tb02703.x
34. Magimaidas A., Madireddi P., Maifrede S., Mukherjee K., Hoffman B., Liebermann D.A. Gadd45b deficiency promotes premature senescence and skin aging. *Oncotarget*, 2016, vol. 7, pp. 26935–26948. doi: 10.18632/oncotarget.8854
35. McCarty J.M., Grant C.K. Feline cytotoxic immune mechanisms against virus-associated leukemia and fibrosarcom. *Cel. Immunol.*, 1983, vol. 81, pp. 157–168. doi: 10.1016/0008-8749(83)90221-6
36. Mentlik J.A., Cohen A.D., Campbell K.S. Combination immune therapies to enhance anti-tumor responses by NK cells. *Front. Immunol.*, 2013, vol. 4: 481. doi: 10.3389/fimmu.2013.00481
37. Mocellin S., Lens M.B., Pasquali S., Pilati P., Chiarion S.V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2013, vol. 18, no. 6: CD008955. doi: 10.1002/14651858.CD008955.pub2
38. Moore G.E., DeSantis-Kerr A.C., Guptill L.F., Glickman N.W., Lewis H.B., Glickman L.T. Adverse events after vaccine administration in cats: 2,560 cases (2002–2005). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2007, vol. 231, pp. 94–100. doi: 10.2460/javma.231.1.94
39. Namikawa K., Tsutsumida A., Mizutani T., Tsuchida T., Yamazaki N. Randomized phase III trial of adjuvant therapy with locoregional interferon beta versus surgery alone in stage II/III cutaneous melanoma. Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1309, J-FERON). *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 2017, vol. 47, pp. 664–667. doi: 10.1093/jjco/hyx063
40. Oikawa T., Okuda M., Kaneko N., Watanabe M., Hiraoka H., Itamoto K., Nakaichi M., Mizuno T., Inokuma H. Cloning of the feline GADD45 cDNA and analysis of its mutation in feline lymphoma cell lines. *J. Vet. Med. Sci.*, 2006, vol. 68, pp. 297–301. doi: 10.1292/jvms.68.297
41. Okuda M., Umeda A., Sakai T., Ohashi T., Momoi Y., Youn H.Y., Watari T., Goitsuka R., Tsujimoto H., Hasegawa A. Cloning of feline p53 tumor-suppressor gene and its aberration in hematopoietic tumors. *Int. J. Cancer*, 1994, vol. 58, pp. 602–607. doi: 10.1002/ijc.2910580425
42. Oren M., Rotter V. Mutant p53 gain-of-function in cancer. *Cold Spring Harbor Perspect. Biol.*, 2010, vol. 2, no. 2: a001107. doi: 10.1093/jmcb/mjaa040

43. Osterhaus A., Weijer K., Uytdehaag F., Knell P., Jarrett O., Akerblom L., Morein B. Serological responses in cats vaccinated with FeLV ISCOM and an inactivated FeLV vaccine. *Vaccine*, 1989, vol. 7, pp. 137–141. doi: 10.1016/0264-410X(89)90053-4
44. Patel M., Carritt K., Lane J., Jayappa H., Stahl M., Bourgeois M. Comparative Efficacy of feline leukemia virus (FeLV) inactivated whole-virus vaccine and canarypox virus-vectored vaccine during virulent FeLV challenge and immunosuppression. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2015, vol. 22, pp. 798–805. doi: 10.1128/CVI.00034-15
45. Peller S., Rotter V. TP53 in hematological cancer: low incidence of mutations with significant clinical relevance. *Human Mutation*, 2003, vol. 21, pp. 277–284. doi: 10.1002/humu.10190
46. Poulet H., Brunet S., Boularand C., Guiot A.L., Leroy V., Tartaglia J., Minke J., Audonnet J.C., Desmettre P. Efficacy of a canarypox virus-vectored vaccine against feline leukaemia. *Vet. Rec.*, 2003, vol. 153, pp. 141–145. doi: 10.1136/vr.153.5.141
47. Regan D., Dow S. Manipulation of innate immunity for cancer therapy in dogs. *Vet. Sci.*, 2015, vol. 2, pp. 423–439. doi: 10.3390/vetsci2040423
48. Richards J., Elston T., Ford R., Gaskell R., Hartmann K., Hurley K., Lappin M., Levy J., Rodan I., Scherk M., Schultz R., Sparkes A. The 2006 American Association of Feline Practitioners Feline Vaccine advisory panel report. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2006, vol. 229, pp. 1405–1441. doi: 10.2460/javma.229.9.1405
49. Robert-Tissot C., Rüegger V.L., Cattori V., Meli M.L., Riond B., Gomes-Keller M.A., Vögtlin A., Wittig B., Juhls C., Hofmann-Lehmann R., Lutz H. The innate antiviral immune system of the cat: molecular tools for the measurement of its state of activation. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2011, vol. 143, pp. 269–281. doi: 10.1016/j.vetimm.2011.06.005
50. Raymond D.P., Dickensheets H., O'Brien T.R. Interferon-lambda and therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Trends Immunol.*, 2011, vol. 32, pp. 443–450. doi: 10.1016/j.it.2011.07.002
51. Rovnak J., Quackenbush S.L. Walleye dermal sarcoma virus: molecular biology and oncogenesis. *Viruses*, 2010, vol. 2, pp. 1984–1999. doi: 10.3390/v2091984
52. Sellmann L., Carpinteiro A., Nüchel H., Scholtysik R., Siemer D., Klein-Hipass L., Kube D., Dürig J., Dührsen U., Stanella J., Küppers R. p53 protein expression in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma*, 2012, vol. 53, pp. 1282–1288. doi: 10.3109/10428194.2011.654115
53. Shin D.L., Hatesuer B., Bergmann S., Nedelko T., Schughart K. Protection from severe influenza virus infections in mice carrying the Mx1 influenza virus resistance gene strongly depends on genetic background. *J. Virol.*, 2015, vol. 89, pp. 9998–10009. doi: 10.1128/JVI.01305-15
54. Staeheli P., Grob R., Meier E., Sutcliffe J.G., Haller O. Influenza virus-susceptible mice carry Mx genes with a large deletion or a nonsense mutation. *Mol. Cell. Biol.*, 1988, vol. 8, pp. 4518–4523. doi: 10.1128/MCB.8.10.4518
55. Stuetzer B., Brunner K., Lutz H., Hartmann K. A trial with 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine and human interferon- α in cats naturally infected with feline leukaemia virus. *J. Feline. Med. Surg.*, 2013, vol. 15, pp. 667–671. doi: 10.1177/1098612X12473468
56. Tamura R.E., de Vasconcellos J.F., Sarkar D., Libermann T.A., Fisher P.B., Zerbini L.F. GADD45 proteins: central players in tumorigenesis. *Curr. Mol. Med.*, 2012, vol. 12, pp. 634–651. doi: 10.2174/156652412800619978
57. Tezuka Y., Endo S., Matsui A., Sato A., Saito K., Semba K., Takahashi M., Murakami T. Potential anti-tumor effect of IFN- λ 2 (IL-28A) against human lung cancer cells. *Lung Cancer*, 2012, vol. 78, pp. 185–192. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.09.005
58. Wardley R.C., Berlinski P.J., Thomsen D.R., Meyer A.L., Post L.E. The use of feline herpesvirus and baculovirus as vaccine vectors for the gag and env genes of feline leukaemia virus. *J. Gen. Virol.*, 1992, vol. 73, pp. 1811–1818. doi: 10.1099/0022-1317-73-7-1811
59. Zhang L., Yang Z., Ma A., Qu Y., Xia S., Xu D., Ge C., Qiu B., Xia Q., Li J., Liu Y. Growth arrest and DNA damage 45G down-regulation contributes to Janus kinase/signal transducer and activator of transcription 3 activation and cellular senescence evasion in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2014, vol. 59, pp. 178–189. doi: 10.1002/hep.26628
60. Zhao H., Ma J., Wang Y., Liu J., Shao Y., Li J., Jiang G. Molecular cloning and functional characterization of eleven subtypes of interferon- α in Amur tigers (*Panthera tigris altaica*). *Dev. Comp. Immunol.* 2017, vol. 77, pp. 46–55. doi: 10.1016/j.dci.2017.07.017Get rights and content
61. Zorka M., Bajić V., Živković L., Kasapović J., Andjelković U., Spremo-Potparević B. Identification of p53 and its isoforms in human breast carcinoma cells. *Sci. World J.*, 2014, vol. 2014: 618698. doi: 10.1155/2014/618698

Авторы:

Москвина Т.В., младший научный сотрудник лаборатории экологии микроорганизмов ДВФУ, г. Владивосток, Россия; младший научный сотрудник лаборатории вирусологии ФНЦ биоразнообразия ДВО РАН, г. Владивосток, Россия;
Щелканов М.Ю., д.б.н., профессор департамента фундаментальной медицины ДВФУ, г. Владивосток, Россия; зав. лабораторией вирусологии ФНЦ биоразнообразия, г. Владивосток, Россия; директор НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, г. Владивосток, Россия;
Цыбульский А.В., к.б.н., доцент кафедры биохимии микробиологии и биотехнологии ДВФУ, г. Владивосток, Россия.

Authors:

Moskvina T.V., Junior Researcher, Laboratory of Ecology of Microorganisms Far-Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation; Junior Researcher, Laboratory of Virology, FSC of Biodiversity, Vladivostok, Russian Federation;
Shchelkanov M.Yu., PhD, MD (Biology), Professor of Fundamental Medicine Department, Far-Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation; Head of the Laboratory of Virology, FSC of Biodiversity, Vladivostok, Russian Federation; Director of Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, Russian Federation;
Tsybulski A.V., PhD (Biology), Associate Professor, Biochemistry and Biotechnology Department, Far-Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation.

Поступила в редакцию 20.12.2018
 Отправлена на доработку 27.05.2019
 Принята к печати 04.06.2019

Received 20.12.2018
 Revision received 27.05.2019
 Accepted 04.06.2019