

**FELV-ИНФЕКЦИЯ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ
ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ И ИНТЕРФЕРОНО-ТЕРАПИИ
ЛЕЙКОЗА КОШЕК**

Москвина Т.В.1,

Щелканов М.Ю. 1,

Цыбульский А.В. 2

1 Школы Биомедицины ДВФУ

2 Школы Естественных наук ДВФУ

**FELV-INFECTIION: PROBLEMS AND PROSPECTS OF VACCINE
PREVENTION AND INTERFERON-THERAPY OF FELINE LEUKEMIA**

Moskvina T. V. a,

Shchelkanov M. Yu. a,

Tsybulski A.V. b

a School of Biomedicine, FEFU

b School of Natural Sciences, FEFU

Резюме. Обзор посвящен оценке эффективности применения препаратов интерферона и индукторов его биосинтеза для лечения лейкоза кошек, а также – разработке 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. Этиологический агентом, вызывающий это заболевание, является одноцепочечным РНК-содержащим ретровирусом 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 адъювантом, двух-адъювантная субъединичная вакцина на основе белковых антигенов возбудителя и безадъювантная 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 адъювантов типа солей алюминия и др.

В данном обзоре дается краткая характеристика вируса FeLV, элементы патогенеза ассоциированных с FeLV-инфекцией патологических состояний, а также - современных технологий 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 интерферона. В заключении отмечается, что еще одним интересным и потенциально очень перспективным выбором 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

Abstract: Here, we review an overall effectiveness of interferon-based preparations and its 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 and among wild. 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 use of synthetic inducers triggering endogenous IFN production.

Key words: feline leukemia; interferon; retroviruses; antiviral therapy; interferon; tumor

1 **Введение.** Лейкоз кошачьих - это системное злокачественное
2 заболевание крови вирусной природы, заканчивающееся летальным исходом
3 в сроки примерно до 3 лет после инфицирования [17].

4 Этиологический агентом, вызывающий это заболевание, является
5 одноцепочечным РНК-содержащим ретровирусом Feline leukemia virus
6 (FeLV). Ретровирусы, многие из которых обладают канцерогенным
7 (неопластическим) эффектом, обнаружены у большинства видов
8 позвоночных организмов от рыб до млекопитающих [52]. Патологические
9 состояния, развивающиеся в организме кошачьих вследствие инфицирования
10 вирусом FeLV, являются одной из наиболее частых причин смерти кошек
11 [56].

12 FeLV широко распространен в популяциях домашних кошек всех стран, а
13 также нередко выявляется и в крови диких кошек, в том числе -
14 представителей редких и исчезающих видов семейства кошачьих. В
15 некоторых регионах распространенность FeLV может быть значительной не
16 только среди домашних кошек, но и среди диких.

17 В среднем, примерно 0,5% домашних кошек инфицированы FeLV, а более
18 35% являются серо-позитивными, т.е. имеют FeLV-специфические IgG-
19 антитела, наличие которых указывает на имевший место контакт с
20 антигенами возбудителя с последующим развитием противовирусного
21 иммунитета без проявления признаков инфекции.

22 FeLV был впервые описан в 1964 году шотландскими исследователями
23 Уильямом Джарретом и соавт. [22] которые, экспериментируя с заражением
24 котят бесклеточным экстрактом лимфом, выделили вирус лейкоза кошек.

25 Заболевание некоторое время ассоциировалось исключительно с
26 лейкемией, однако впоследствии было установлено что начальными
27 признаками болезни являются развитие анемии и иммуносупрессия [15],

28 вследствие которых в организме инфицированных животных могут
29 развиваться разнообразные патологические процессы бактериальной,
30 вирусной, грибковой этиологии, а также – различные неоплазии.

31

32 **Вакцинные препараты в борьбе с FeLV-инфекцией.**

33 Первый вакцинный препарат для защиты кошек от FeLV-инфекции был
34 предложен в 1986 году [31], однако до сих пор не разработана технология
35 эффективной надежной вакцинации кошек против этого вируса, что можно
36 объяснить как ретровирусной природой этого возбудителя и характерной для
37 этих вирусов высокой активностью процессов мутагенеза и модификации
38 антигенной структуры, так и развитием иммунологической компроментации
39 организма инфицированных животных.

40 В настоящее время существует несколько коммерчески доступных
41 вакцинных препаратов для защиты кошек от FeLV-инфекции (например,
42 инактивированные цельновирионные вакцины типа Nobivac feline 2-FeLV с
43 адъювантом, двух-адъювантная субъединичная вакцина на основе белковых
44 антигенов возбудителя и безадъювантная векторная ДНК вакцина [44].
45 Однако ни одна из существующих вакцин не обеспечивает надежную защиту
46 от этого вируса. Кроме того, вакцинация кошек против FeLV нередко
47 сопряжена с развитием разнообразных осложнений воспалительного,
48 аллергического характера, шоковых реакций и даже таких крайне серьезных
49 побочных эффектов как развитие вакцин-ассоциированной саркомы в месте
50 инъекции, что некоторые авторы связывают с применением адъювантов типа
51 солей алюминия и др. [37,49].

52 Принято считать что наиболее важными в плане иммуногенности и
53 протективности являются такие антигены FeLV, как gp70 and p15E envelope
54 proteins, которые являются молекулярными агентами, ответственными за

55 развитие специфических реакций комплемент-зависимого цитолиза,
56 антитело-зависимой цитотоксичности [14,33], а также – за продукцию вирус-
57 нейтрализующих антител [8,43]. Высокий титр антител против этих
58 вирусных антигенов может определять латентное инфицирование вирусом
59 FeLV и, как предполагают, вызывать элиминацию FeLV из организма кошек.
60 Имеется прямая корреляция между уровнем таких вирус-специфических
61 гуморальных АТ и выраженностью противоопухолевой резистентности.
62 Резистентность кошек к FeLV-инфекции существенно выше при титре
63 циркулирующих в крови анти-FeLV антител 1:32 и выше. В этих случаях
64 кошки могут оставаться клинически здоровыми, однако в их организме вирус
65 сохраняет репликативную активность и может выделяться в окружающую
66 среду, неся угрозу для заражения других животных. У кошек с клинической
67 манифестацией FeLV- инфекции титр антивирусных антител обычно
68 существенно ниже.

69 В работе Wardley et al., 1992 [59] было показано, что вакцинация кошек с
70 последующей ревакцинацией вакциной, включающей комбинацию FeLV-
71 специфических субъединичных антигенов gp70, 85, обеспечивала защиту
72 животных от персистентной виремии, что может быть ассоциированным и с
73 защитой от развития опухолевых процессов.

74

75 Наиболее популярным вакцинным препаратом против FeLV-инфекции в
76 настоящее время является препарат Purevax FeLV (син.: Eurifel FeLV),
77 производимый компаниями Merial (Lyon, France) и Biokema S.A. (Crissier,
78 Switzerland). Это рекомбинантная ДНК-вакцина, в которой в качестве
79 генетического вектора используется вирус оспы канареек (Canarypox virus), в
80 геном которого интегрированы два гена FeLV - gag и env. Такая вакцина
81 считается более безопасной в отношении риска побочных реакций, так как

82 не содержит никаких адъювантов. Это живая цельновирсионная вакцинная
83 конструкция на основе векторного вируса, патогенного для птиц, но не
84 реплицирующегося в клетках [46]. Данная вакцина имеет хорошую
85 репутацию в ветеринарных клиниках по критериям эффективности и
86 безопасности, однако не дает надежной гарантии от развития заболевания.
87 Мы предполагаем что невысокий протективный потенциал такой вакцины
88 обусловлен не только тем, что гены ретровируса FeLV характеризуются
89 высоким уровнем мутабельности (что в результате приводит к
90 соответствующим проявлениям по типу антигенного дрейфа и шифта), но и в
91 значительной степени тем, что **в качестве вектора используется именно**
92 **нереплицирующийся вирус**. Соответственно, ограничена по времени и силе
93 антигенная стимуляция организма кошки и формирующийся иммунный
94 ответ не характеризуется достаточной напряженностью и протективностью.
95 Более оптимальными нам кажутся подходы к использованию в качестве
96 генетических векторов для генов FeLV вирусов, характеризующихся низкой
97 патогенностью, но обладающих репликативной активностью (например,
98 популярных в генно-инженерных технологиях адено- и адено-
99 ассоциированных вирусов). Как перспективные можно оценить и работы по
100 созданию генно-инженерных вакцин, в которых гены env и gag
101 экспрессируются в геноме герпесвируса кошек (FHV), и другие подобные
102 подходы, потенциально способные значительно повысить лечебно-
103 профилактический эффект подобных вакцинных конструкций. Предложена
104 схема вакцинации этими рекомбинантами, приводящая к 100% защите кошек
105 от вирусной лейкемии.

106 Интересным является вопрос о возможности применения вакцинных
107 препаратов с терапевтическими целями - для стимуляции анти-FeLV
108 иммунного ответа у кошек-носителей этого вируса с целью пролонгации

109 стадии хронического течения (ремиссии) заболевания. В исследовании
110 швейцарских авторов [18] исследовался терапевтический потенциал двух
111 вакцинных препаратов: Purevax® FeLV (Biokema S.A., Crissier, Switzerland) и
112 рекомбинантной вакцины Leucogen® (Virbac, Glattbrugg, Switzerland),
113 содержащей оболочечные гликопротеины FeLV серотипа А, а также -
114 адъювант. Пятикратная инъекция таких вакцинных препаратов с 3-4-
115 недельным интервалом не привела к сколь либо значимым терапевтическим
116 сдвигам в организме экспериментально зараженных вирусом FeLV кошек. В
117 ряде случаев отмечалось некоторое снижение репликативной активности
118 вируса и прирост титров противовирусных антител, однако такая вакцино-
119 терапия оказалась не в состоянии существенно снизить уровень виремии.
120 Данные результаты свидетельствуют об отсутствии серьезных перспектив
121 для терапевтического использования подобных вакцинных препаратов.
122 Требуется проведение работ для получения более эффективных вакцинных
123 препаратов. Причем, на наш взгляд, это должны быть именно
124 реплицирующиеся вакцинные конструкции. Контроль репликации и ее
125 прекращение при необходимости может быть обеспечен применением
126 лечебных противовирусных препаратов (аномальных нуклеозидов и др.), а
127 также – модуляцией системы интерферона, обусловленной применением
128 индукторов интерферона и препаратов рекомбинантного интерферона.
129 Данные методологические подходы, на наш взгляд, могут существенно
130 повысить эффективность лечения лейкозов кошачьих.

131

132 **Современные методические подходы к лечению FeLV-инфекции.**

133 Лечение FeLV-инфекции представляет собой очень сложную задачу. Как
134 любое длительно текущее тяжелое заболевание с формирующейся
135 полиорганной недостаточностью, FeLV-инфекция требует проведения

136 большого комплекса общеукрепляющего и симптоматического лечения для
137 коррекции нарушенных функций почек, печени, кишечника, системы
138 кроветворения и других органов и физиологических систем.

139 В отношении антивирусного и противолейкозного лечения кошек с FeLV-
140 инфекцией до настоящего времени не существует способов достижения
141 значимых и устойчивых позитивных терапевтических результатов.
142 Некоторую эффективность показали результаты применения препаратов,
143 обладающих иммуномодулирующими свойствами (в особенной степени –
144 стимуляторов Т-лимфоцитарного звена иммунитета), что выразалось в
145 улучшении общего состояния больных животных и снижении смертности за
146 счет пролонгации хронической стадии заболевания и отсрочки времени
147 наступления бластного криза. Однако выздоровления и эрадикации
148 ретровируса при этом не достигалось. Подобные результаты мы, в частности,
149 получали при использовании препаратов пептидных гормонов тимуса
150 (данные не представлены).

151 Препараты аномальных нуклеозидов при лейкозе кошек малоэффективны
152 и плохо переносятся животными, а лечение препаратами, обладающими
153 свойствами ингибиторов вирусной интегразы, также показывает слабый и
154 неустойчивый положительный результат [4,16].

155 Весьма эффективными в лечении лейкоза кошек многие исследователи
156 считают протоколы химиотерапии, основанные на сочетании винкристина,
157 циклофосфамида и преднизолона, а также – схемы химиотерапии с
158 применением L-аспарагиназы и доксорубина. В данном обзоре мы не
159 будем подробно останавливаться на этих способах химиотерапии лейкоза
160 кошек. С одной стороны, это протоколы, аналогичные протоколам, давно с
161 переменным успехом использующимся и в клинике онкологических
162 заболеваний человека. С другой стороны, это терапия, сопровождающаяся

163 большим количеством весьма серьезных побочных негативных эффектов. И
164 самое главное, что лечебный эффект такой терапии лейкоза кошек очень
165 ограничен. Достигается в большом проценте случаев эффект ремиссии, но
166 длительность такого эффекта, как правило, не превышает нескольких [10].
167 Возникают рецидивы, устойчивые к повторным курсам полихимиотерапии, а
168 также – новые неопластические процессы различного гистогенеза.

169 Т.о., имеется полная аналогия лейкозов кошачьих подобным
170 патологическим процессам из клинической онкологии и онкогематологии
171 человека. Причем, в отличие от клинической медицины, в ветеринарной
172 медицине пока нет способов биотерапии рака и лейкозов животных,
173 способных обеспечивать терапевтический эффект, сопоставимый, например,
174 с эффективностью иматиниба при хроническом миелолейкозе человека или с
175 эффективностью при меланоме и некоторых формах рака препаратов
176 моноклональных антител – модуляторов активности иммунологических чек-
177 пойнтов – контрольных точек иммуногенеза.

178

179 **Интерфероны в практике цитокино-терапии лейкоза кошек.**

180 Большие надежды возлагались и возлагаются на технологии биотерапии
181 лейкоза кошек, в том числе, с применением препаратов цитокинов,
182 обладающих большим спектром биологической активности –
183 противовирусной, иммуномодулирующей, антипролиферативной,
184 противоопухолевой и др.. Наш опыт совместной работы с рядом
185 ветеринарных клиник позволяет говорить о наличии некоторого
186 терапевтического эффекта, например, препаратов рекомбинантных
187 интерлейкинов ИЛ-1 и ИЛ-2, который выражается во временном улучшении
188 состояния животных, повышении резистентности к вторичным инфекциям и,
189 в целом, пролонгации жизни больных животных. Причем, применялись

190 рекомбинантные препараты интерлейкинов человека: соответственно,
191 беталейкин (IL-1) и ронколейкин (IL-2). Положительный терапевтический
192 эффект был транзиторным и отсутствовал при повторных курсах терапии
193 препаратами интерлейкинов. Очевидно, это является следствием
194 иммуногенности препаратов человеческих интерлейкинов для организма
195 кошек. В частности, IL-1 и IL-2 человека и кошки при сравнении
196 нуклеотидной последовательности мРНК оказывается гомологичными
197 только, соответственно, на 82% и 86%. Рекомбинантные feline-specific
198 интерлейкины IL-1 (alpha and beta) и IL-2, а также ряд других цитокинов (IL-
199 4, IL-6, IL-8, CSF, TNFalpha ...) получены и предлагаются, например,
200 компаниями Innovative Research (USA), Kingfisher Biotech, Inc. (USA) или
201 Novus (USA). Практика лечения лейкоза кошек подобными препаратами
202 интерлейкинов является дорогостоящей и пока недостаточно проработана.
203 Тем не менее, лечение FeLV-инфекции и ассоциированных с этой инфекцией
204 патологических процессов иммунодефицитного и неопластического типа
205 препаратами интерлейкинов, по нашему мнению, является очень
206 перспективным направлением, способным достичь серьезных успехов в
207 лечении вирусных и онкологических заболеваний кошачьих. Например, в
208 несколько другого профиля работе Jas et al., 2015 [23] при биотерапии
209 рекомбинантным canarypox virus expressing feline interleukine-2 такой частой
210 для кошек злокачественной опухоли, как feline injection-site sarcoma,
211 получили впечатляющие результаты, характеризующие значительное
212 снижение риска рецидива и пролонгацию в 2-3 раза времени безрецидивного
213 течения заболевания.

214 Учитывая тот факт, что ключевым драйвером лейкозогенеза у кошек
215 является вирусный агент, особое интерес вызывают попытки лечения этого
216 заболевания с помощью применения препаратов интерферона и, возможно,

217 индукторов интерферона. Можно предположить что эффективная
218 интерферонотерапия принципиально способна достичь следующих
219 результатов:

- 220 1) положительное влияние на динамику развития заболевания: от
221 торможения репликативной и экспрессионной активности вируса до
222 активации механизмов эрадикации вируса и развития состояния
223 длительной устойчивой ремиссии или, даже, полной санации
224 организма,
- 225 2) поддержание более эффективного функционирования механизмов
226 противоопухолевого иммунологического надзора и, в целом,
227 эффективности иммунной системы в охране антигенно-структурного
228 гомеостаза организма кошки,
- 229 3) индукция механизмов гибели малигнизированных клеток по
230 апоптозному и другим механизмам.

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

239

240 Применение препаратов IFN в практике лечения онкологических
241 заболеваний имеет уже достаточно большую историю как в клинике, так и
242 ветеринарии [34,39, 48]. Эффективность интерферонотерапии тестировали
243 при самых различных онкологических процессах, однако существенные

244 терапевтические результаты достигались далеко не всегда. При ряде
245 заболеваний, таких как меланома и системные миелопролиферативные
246 заболевания крови, результаты интерферонотерапии нередко оказывались
247 впечатляющими [36,39], тогда как при других вариантах злокачественных
248 опухолей терапевтическая эффективность оказывалась незначительной или
249 отсутствовала.

250 Попытки увязать интерпретацию плохой воспроизводимости и
251 недостаточной широты спектра противоопухолевого действия IFN с его
252 антивирусной активностью в отношении именно вирус-индуцированных
253 процессов и опухолей с высокой иммуногенностью выглядят логичными,
254 однако не всегда имеют достаточной доказательной базы. Кроме того, очень
255 ограничен список препаратов IFN, тестируемых на противоопухолевую
256 активность. Практически, в абсолютном большинстве случаев это IFNa₂,
257 IFNb и IFNg. При лейкозе кошачьих и ряде вирусных инфекций с высоким
258 канцерогенным потенциалом практически монополюбно применяется препарат
259 IFNw [13, 51]а также (ввиду ограниченности арсенала видоспецифических
260 кошачьих препаратов IFN) проводится тестирование противоопухолевой
261 активности препаратов человеческого IFN (опять же, IFNa₂, IFNb и IFNg).
262 Авторы подобных исследований полагают что высокий уровень гомологии
263 нуклеотидных последовательностей генов и аминокислотных
264 последовательностей белков IFN могут свидетельствовать в пользу
265 возможности преодоления видоспецифических ограничений и в ряде
266 экспериментов действительно достигали заметного терапевтического
267 эффекта в лечении ряда обладающих канцерогенным потенциалом вирусных
268 инфекций [11, 6,26]. Однако, успех в подобном лечении достигался далеко не
269 всегда. Например, Stuetzer et al., 2013 [56] не получили никакого
270 терапевтического эффекта при лечении лейкозогенной FeLV-инфекции

271 кошек комбинацией препаратов азидотимидина и рекомбинантного
272 человеческого IFN α . Отметим, что и мнение о высоком уровне гомологии
273 интерферонов кошки и человека является неоправданным. Например, при
274 сравнении (с использованием программ MEGA Version 7.0.26 и Blast)
275 нуклеотидных последовательностей мРНК IFNA2 кошки и человека (NCBI
276 Reference Sequence: соответственно, NM_001245021.1 и NM_000605.3)
277 идентичность обнаруживается только на уровне 77%. Итогом может являться
278 как недостаточная аффинность связи молекул ксеногенного IFN с
279 соответствующими рецепторами, так и генерация иммунного ответа против
280 эпитопов ксеногенного IFN, приводящая к полному отсутствию его
281 эффективности, особенно при повторных курсах терапии.

282 Очевидно, что плохая прогнозируемость воспроизведения
283 терапевтического результата интерфероно-терапии связана и с
284 недостаточностью изученности сигнальных путей, задействованных в
285 различных видах биологической активности IFN. Кроме того, имеет место
286 явный дисбаланс в изучении продуктов других структурных генов системы
287 IFN кроме традиционно используемых в подобных экспериментах IFN α 2,
288 IFN β 1 и IFN γ .

289 Известно, что существует несколько классов молекул IFN I-II-III типов:
290 -IFN I типа, -IFN II типа и -IFN III
291 типа, нередко с многочисленными подклассами.

292
293 Большинство белковых продуктов этого большого семейства генов пока
294 находится вне активно изучаемого спектра продуктов этой системы, хотя уже
295 и имеются сообщения о некоторых особенностях действия, например, IFN
296 lambda. В частности, описано менее выраженное общетоксическое действие
297 [9,29] и, по ряду сообщений, наличие заметной антипролиферативной и

298 противоопухолевой активности этих IFN [47,60].

299 Спектр доступных для практических ветеринаров фармакопейных
300 препаратов видоспецифических кошачьих интерферонов в настоящее время
301 неширок. В продаже имеются рекомбинантный препарат Интерферона I типа
302 IFN- ω , производимый в Европе фирмой Virbac под торговой маркой Virbagen
303 Omega, и российский препарат Фелиферон (также рекомбинантный препарат
304 кошачьего IFN- ω). Препарат имеет заметный терапевтический эффект,
305 однако не способен привести к полному подавлению репликативной
306 активности ретровируса и его эрадикации. При его использовании в
307 нетерминальных стадиях FeLV-инфекции достигается снижение показателей
308 смертности примерно на 20-30% [7].

309 Многие гены of feline interferon system были клонированы за последние
310 четверть века: в частности IFN w1-13, IFNA 1-3,5,6,7-14 [50]. Однако, к
311 настоящему времени рекомбинантные продукты далеко не всех этих генов
312 тестированы при вирусных и других заболеваниях кошек.

313 Ситуация в определенной степени схожа с настоящим состоянием
314 биотерапии препаратами интерферонов заболеваний человека. Несмотря на
315 большое количество торговых марок рекомбинантных препаратов
316 человеческого интерферона, в абсолютном большинстве случаев это
317 препараты альфа-2 IFN, которые преимущественно и испытываются в
318 клинических экспериментах. В последние годы определенные работы
319 проводятся с рекомбинантными IFNбета и IFNгамма.

320 В ветеринарной медицине кошек практически эксклюзивно используются
321 препараты кошачьего интерферона-w Intercat® и Virbagen®omega, которые,
322 кстати, используются и для биотерапии ряда заболеваний собак - canine
323 lymphomas, melanomas, sarcomas, and carcinomas, canine distemper virus,
324 parvovirus, and papillomavirus infections [25,30].

325 Проблема адекватного выбора технологии IFN-терапии существенно
326 усложняется наличием большого количества IFN-регулирующих и IFN-
327 индуцибельных продуктов. Тем не менее, существуют определенные
328 критически значимые звенья в системе IFN, выявление и детальная
329 характеристика которых исключительно важны для достижения стабильной
330 эффективности препаратов IFN. Например, достаточно давно, описана
331 ситуация когда у мышей, генетически нокаутированных по гену Mx1, не
332 удается достигнуть развития антивирусного состояния даже при применении
333 высоких доз IFN [54, 55]. Отсюда можно высказать предположение,
334 например, что оценка уровня экспрессии Mx1 способна служить одним из
335 важнейших прогностических факторов для прогнозирования
336 эффективности/неэффективности IFN терапии, по крайней мере, некоторых
337 вирусных инфекций.

338 В отношении противоопухолевой активности IFN (ее реализации,
339 прогнозирования и мониторинга) подобную ключевую роль могут играть
340 активно изучаемые в настоящее время IRF и STING сигнальные пути.
341 Например, показано что лиганды STING вызывают быструю регрессию ряда
342 опухолевых образований, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией
343 [2].

344 При проведении IFN-терапии онкологических больных представляется
345 исключительно важным параллельный учет целого ряда биохимических,
346 гематологических, иммунологических показателей, характеризующих
347 состояние иммунной системы и других физиологических систем. На наш
348 взгляд, чрезвычайно актуальной является и параллельная оценка показателей
349 экспрессии молекулярных механизмов противоопухолевой защиты, в
350 частности - генов-супрессоров опухолевого роста. В качестве таковых из
351 большого количества продуктов подобных генов мы в своей работе выбрали

352 P53 (TP53) и GADD45G. Гены этих белковых продуктов секвенированы и
353 клонированы как у человека, так и у многих видов животных, в том числе у
354 животных семейства кошачьих [40, 41] и роль их в канцерогенезе активно
355 изучается в настоящее время.

356 В отношении оценки значения P53 как прогностического маркера для
357 оценки вероятной динамики развития онкологического процесса и
358 мониторинга эффективности проводимого лечения отметим, что несмотря на
359 большое количество научных публикаций, посвященных изучению этого
360 многофункционального противоопухолевого "молекулярного полицейского",
361 ситуация остается неоднозначной [58]. Например, Peller&Rotter,2003 [45]
362 указывают что частота изменений активности TP53 при
363 онкогематологических процессах невысока (около 10-15%), а
364 Koníková&Kusenda,2001 [27] обнаружили оверэкспрессию TP53 при лейкозе
365 в стадии бластного криза при невысоком уровне экспрессии в хронической
366 стадии. Причем, только в части случаев лейкозной патологии авторы
367 обнаружили возможную связь нефункциональности высоких уровней TP53 с
368 гиперэкспрессией MDM2 [27].

369 Sellmann et al., 2012 также получили сходные результаты, в которых было
370 показано что высокие уровни TP53 могут иметь место при более агрессивном
371 течении хронического миелоидного лейкоза, однако высказали
372 предположение что данный эффект связан с накоплением так называемой
373 бета формы мутантного TP53 [53]. Этому предположению соответствуют
374 результаты работ, в которых было показано что при нормальном или
375 повышенном уровне активности TP53 его функциональность может быть
376 серьезно нарушена вследствие большого разнообразия точечных мутаций,
377 секвестрации и неадекватных конформаций белка [5, 35,42].

378 На основании подобных фактов мы предполагаем что, несмотря на всю

379 ценность оценки уровня экспрессии гена p53, этот показатель не может
380 служить в качестве самостоятельного маркера для прогноза течения
381 заболевания и мониторинга эффективности противоопухолевой терапии.
382 Оценка данного показателя должна проводиться в комбинации с другими
383 показателями, характеризующими состояние молекулярных механизмов
384 противоопухолевого надзора.

385 Последнее время очень большое внимание исследователей привлекает
386 изучение взаимодействий на уровне "IFN system - TP53 - PD1L/PD1R".
387 Особенно интригуют полученные в последние годы результаты,
388 демонстрирующие неоднозначность противоопухолевого действия системы
389 IFN вследствие возможной активации молекулярных механизмов,
390 увеличивающих эффективность уклонения опухоли от иммунологического
391 надзора. Показано, например, что PD-L1 и PD-L2, являющиеся лигандами
392 для контрольной точки иммунного ингибирования PD-1, могут быть
393 индуцированы в опухолях путем воздействия IFN [12], что также приводит к
394 уклонению от иммунитета. Эти авторы показали, в частности, что ось "IFNg-
395 JAK1/JAK2-STAT1/STAT2/STAT3-IRF1" регулирует экспрессию PD-L1 с
396 привязкой IRF1 к его промотору. Это исследование охватывает сигнальные
397 пути, связанные с IFN-регулирующими факторами конкретно IFNg, однако
398 вероятность подобных противоположных ожидаемым эффектов нужно
399 учитывать в каждом подобном исследовании.

400 В дополнение к оценке активности экспрессии p53 мы предлагаем
401 использовать оценку важного молекулярного регулятора клеточного цикла –
402 [19], предполагая что существенно более информативной будет
403 одновременная оценка уровня экспрессии генов p53 и gadd45. Известны три
404 представителя семейства молекул GADD45 (A, B, G). Мы предполагаем
405 наиболее целесообразным исследование уровня активности GADD45G ввиду

406 его сравнительно более выраженной ассоциации с механизмами репарации
407 ДНК, апоптоза и антитуморогенной активности [20, 57, 61]

408 Известные в научной литературе данные о роли экспрессии продуктов
409 гена *gadd45* в канцерогенезе позволяют говорить о том, что данный
410 показатель может служить одним из наиболее чувствительных тестов,
411 позволяющих прогнозировать течение многих патологических процессов [32]
412 в том числе онкологических, и проводить мониторинг эффективности
413 лечения. Например, Mukherjee et al., 2011 [38] установили, что сниженная
414 экспрессия *gadd45a* сильно коррелирует с ускоренным развитием
415 хронического миелоидного лейкоза, обусловленного появлением химерного
416 гена BCR-ABL при соответствующей реципрокной хромосомной
417 транслокации.

418 Можно предположить актуальность изучения модулирующей активности
419 препаратов IFN (и его индукторов) и различных терапевтических схем с их
420 участием на экспрессию генов *gadd45* как критерия, свидетельствующего о
421 вероятности достижения терапевтического противоопухолевого эффекта, и
422 способного служить в качестве маркера для мониторинга оценки
423 эффективности проводимого лечения. Целесообразность такого
424 методологического подхода подтверждается, например, данными Huang et
425 al., 2017 [21], которые установили связь цитостатической и апоптоз-
426 стимулирующей активности алкалоида CIL-102 (1-[4-(furo[2,3-b]quinolin-4-
427 ylamino)phenyl]ethanone), выделенного из коры дерева *Camptotheca*
428 *acuminata*, на клетки коло-ректальной карциномы с сигнальными путями,
429 действующими P21 и GADD45.

430

431 Эффективность препаратов IFN при различных видах онкологической
432 патологии различна и в настоящее время не существует достоверных

433 критериев прогноза эффективности IFN-терапии при системных и солидных
434 вариантах онкопатологии. Ситуация осложняется большим количеством
435 продуктов структурных генов, особенно генов IFN I типа. При этом
436 количество IFN различных классов, протестированных на
437 противоопухолевую (и другие виды) активностей не столь значительно.

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

442

443 В частности, обращает на себя внимание локализация гена IFNA14 в
444 другой филогенетической кладе в сравнении с другими интерферонами
445 класса alpha. На наш взгляд, представленные такие данные дают некоторые
446 основания для более пристальной оценки антивирусной,
447 иммуномодулирующей и противоопухолевой оценки такого сочетания
448 препаратов рекомбинантных интерферонов – IFNA14, IFNB1 и IFNG. В
449 пользу такого методологического подхода свидетельствуют, например,
450 результаты работы Abraham et al., 2016 [1], которые в экспериментах с
451 заражением гуманизированных мышей вирусом HIV-1 обнаружили
452 протективный эффект IFNA14 и IFNB1, существенно превосходящий
453 действие других препаратов IFN I типа. Отметим также и полученные
454 Baldwin et al., 2004 [3] данные о том, что, например, IFNA 1-6 могут
455 существенно различаться по антипролиферативной активности и по
456 способности вызывать активацию механизмов апоптоза. А в работе Zhao et
457 al., 2017 [62] при изучении антивирусной активности рекомбинантных
458 продуктов 11 субтипов IFNA of Amur tiger (*Panthera tigris altaica*) против
459 vesicular stomatitis virus, canine distemper virus and avian influenza virus (AIV)

460 было показано, что IFNA9 существенно превосходил другие изученные
461 субтипы IFNA по таким параметрам как ингибирование транскрипционной и
462 экспрессионной активности вирусов. Кроме того, в этой работе был выявлен
463 интересный факт, свидетельствующий о том, что спектр биологической
464 активности IFNA9 характеризовался более выраженной экспрессией гена
465 p53, продукт которого, как известно, способен индуцировать апоптозные
466 механизмы программируемой клеточной гибели. Авторы подчеркивают, что
467 данное обстоятельство может свидетельствовать о возможном более
468 эффективном действии субтипа IFNA9, направленном на элиминацию вирус-
469 инфицированных и малигнизированных клеток.

470 Результаты этих работ, конечно, нельзя механически экстраполировать на
471 проблемы, связанные с FeLV-инфекцией кошек. Тем не менее, мы являемся
472 сторонниками представления о необходимости более широкого фронта
473 исследований обширного семейства молекул интерферонов для выбора
474 наиболее эффективного варианта интерферонотерапии вирусных и гемато-
475 онкологических заболеваний.

476 В последние годы появились работы, углубляющие представления об
477 особенных механизмах действия IFN III типа. Например, в работе Kelm et
478 al., 2016 [24] отмечена сравнительно более высокая противоопухолевая
479 активность и менее выраженные негативные эффекты IFNL1 в сравнении с
480 другими IFN. Большое внимание исследователей направлено на апоптоз-
481 стимулирующий и антитуморогенный потенциал IFN lambda [62]. Однако, в
482 настоящее время спектр терапевтической активности препаратов IFN III типа
483 при вирусных и онкологических заболеваниях остается еще недостаточно
484 изученным, что не позволяет четко формировать критерии назначения и
485 оценки эффективности этих препаратов. Требуется детальное изучение
486 механизмов действия этих IFN при различных формах патологии у человека

487 и животных.

488

489 **Заключение.**

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

497 Во-первых, необходимо проведение сравнительных исследований
498 терапевтической (в контексте данного обзора - антилейкозной) активности
499 рекомбинантных продуктов всех структурных генов IFN I, II, III типов.
500 Очевидно, что при разных вариантах патологического процесса требуется
501 превалирование того или иного вида биологической активности IFN: 1)
502 ингибирования вирусной транскрипции и репликации, 2)
503 антипролиферативного эффекта, 3) активации процессов репарации ДНК, 4)
504 модуляции рецепторного поля иммунокомпетентных клеток для более
505 эффективной межклеточной кооперации, 5) индукции механизмов апоптоза и
506 некроптоза для санации организма от вирус-инфицированных и
507 малигнизированных клеток.

508 Во-вторых, должны быть выработаны надежные алгоритмы для выбора
509 того или иного способа интерферонотерапии. Очевидно, например, что при
510 лейкозе кошек могут потребоваться значительно различающиеся технологии
511 интерферонотерапии основного заболевания, например, на этапе
512 хронического течения лейкозного процесса, его активации и бластного криза.
513 Лейкемический вариант и вариант с образованием солидных

514 неопластических образований типа лимфом и лимфосарком также потребуют
515 существенной коррекции биотерапевтических подходов к иммунотерапии.

516 Учитывая тот факт что FeLV-индуцированные гемато-онкологические
517 процессы являются, в большинстве случаев, длительно развивающимися
518 патологическими процессами, проведение работ по оптимизации технологии
519 лечения препаратами интерферона требует применения
520 высокоинформативных иммунологических и молекулярно-генетических
521 тестов, характеризующих в организме больных животных состояние
522 противовирусных и противоопухолевых механизмов. В этом плане, наряду с
523 соответствующими методами, направленными на характеристику собственно
524 интерферонового статуса, мы полагаем перспективным проводить оценку
525 экспрессионной активности, как минимум, некоторых генов – супрессоров
526 опухолевого роста. В частности, мы предполагаем возможную высокую
527 чувствительность методов определения экспрессии генов gadd45 и p53 как
528 критериев оценки эффективности проводимой интерферонотерапии.

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

539

540 **Работа поддержана грантом РФФИ**

541

МЕТАДАННЫЕ

542

Москвина Татьяна Владимировна мл. Научный сотрудник лаборатории

543

Экологии микроорганизмов Школы Биомедицины ДВФУ, Суханова 8,

544

Владивосток Россия

545

Moskvina Tatyana Vladimirovna junior scientist Laboratory of Ecology of

546

microorganisms, School of Biomedicine, FEFU, Suhanova 8, Vladivostok, Russia

547

tel 89020572964 e-mail rabchan1992@gmail.com

548

Жигура 24 кв.13 г. Владивосток 690088

549

550

Щелканов М.Ю. д.б.н., зав. лабораторией экологии микроорганизмов

551

Школы Биомедицины ДВФУ, Суханова 8, Владивосток Россия

552

Shchelkanov M. Yu. d.b.sc. Director of Laboratory of Ecology of

553

microorganisms, School of Biomedicine, FEFU, Suhanova 8, Vladivostok, Russia

554

555

Цыбульский А.В. к.б.н. доцент кафедры Биохимии микробиологии и

556

биотехнологии Школы Естественных наук ДВФУ

557

Tsybulski A.V. assistant professor, PhD, Department of Biochemistry,

558

Microbiology and Biotechnology, School of Natural Sciences

559

560

FeLV-инфекция: проблемы и перспективы вакцинопрофилактики и

561

интерфероно-терапии лейкоза кошек

562

FeLV-infection: problems and prospects of vaccine prevention and interferon-

563

therapy of leukemia of cats

564

26 страниц

565

Обзор

566

22.12.2018

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ

FeLV-инфекция: проблемы и перспективы вакцинопрофилактики и интерферонотерапии лейкоза кошек

Щелканов М.Ю., Цыбульский А.В., Москвина Т.В. мл. н. н. лаборатории Экологии микроорганизмов Школы Биомедицины ДВФУ, Суханова 8, Владивосток Россия

Щелканов М.Ю. д.б.н., зав. лабораторией экологии микроорганизмов Школы Биомедицины ДВФУ, Суханова 8, Владивосток Россия

Цыбульский А.В. к.б.н. доцент кафедры Биохимии микробиологии и биотехнологии Школы Естественных наук ДВФУ

Интерферонотерапии лейкоза кошек

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 Tatyana Vladimirovna, PhD (Biology), Junior Researcher, Laboratory of Ecology of Microorganisms, School of Biomedicine, FEFU

Shchelkanov M. Yu., Doc.Biol.Sci., Director of Laboratory of Ecology of Microorganisms, School of Biomedicine

Tsybulski A.V., PhD (Biology), Assistant Professor, Department of Biochemistry, Microbiology and Biotechnology, School of Natural Sciences

Far Eastern Federal University, Sukhanova, 8, Vladivostok, Primorsky krai, 690091 Russia

Интерферонотерапии лейкоза кошек

Interferon-therapy of feline leukemia

10.15789/2220-7619-FPA-882

Interferon-therapy of feline leukemia

Key words: feline leukemia; interferon; retroviruses; antiviral therapy; interferon; tumor

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

П/п № ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или
1.	Abraham S., Choi JG., Ortega NM., Zhang J., Shankar P., Swamy NM. Gene therapy with plasmids encoding IFN- β or IFN- α 14 confers long-term resistance to HIV-1 in humanized mice. <i>Oncotarget.</i> , 2016, vol. 7, pp.78412-78420.	-	
2.	Baird Jason R., Zipeng Feng., Hong D. Xiao., David Friedman., Ben Cottam., Bernard A. Fox., Gwen Kramer., Rom S. Leidne. STING expression and response to treatment with STING ligands in premalignant and malignant disease. <i>PLOS one.</i> , 2017, pp.1-16		

3.	Baldwin Susan L., Tim D Powell., Karen Sellins., Michael Milhausen. The biological effects of five feline IFN- α subtypes. Vet. Immunol. Immunopathol., 2004, vol. 99, pp.153-67		
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 (Isentress™) on the course of progressive feline leukemia virus infection. Vet. Microbiol., 2015, vol. 175, pp.167-178		
5.	Brosh R., V. Rotter. When mutants gain new powers: news from the mutant p53 field. Nat. Rev. Cancer., 2009. vol. 9, pp. 701–713.		

6.	Cummins JM., Tompkins MB., Olsen R., Tompkins WA., Lewis MG. Oral use of human alpha interferon in cats. J Biol Response Mod., 1988. vol. 7, pp.513–523		
7.	de Mari K., Maynard L., Sanquer A., Lebreux B., Eun. HM Therapeutic effects of recombinant feline interferon-omega on feline leukemia virus (FeLV)-infected and FeLV/feline immunodeficiency virus (FIV)-coinfected symptomatic cats. J. Vet. Intern. Med., 2004, vol. 18, pp.477-82.		
8.	De Noronha F., Grant C. K., Lutz H., Keyes A., Rouston W. Circulating levelsof feline leukemia and sarcoma viruses and fibrosarcoma regression in persistently viremic cats. CancerResearch, 1983, Vol. 43, pp.1663-1668		

9.	Donnelly Raymond P., Harold Dickensheets., Thomas R.O. Brien Interferon-lambda and therapy for chronic hepatitis C virus infection. Trends Immunol., 2011, Volume 32, pp. 443-450		
10.	Feline Leukemia Virus and Related Diseases in Cats – Overview. Generalized Conditions - Veterinary Manual. By Levy J. K. and Burling A. 2018. P.1-9.		https://www.msdsvetmanual.com/generalized-conditions/feline-leukemia-virus-and-related-diseases/feline-leukemia-virus-and-related-diseases-in-cats-overview#v12847550
11.	Fiorito F., Cantiello A., Granato GE., 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. 41-7.		
12.	Garcia-Diaz A., Shin DS., Moreno BH., Saco J., Escuin-Ordinas H, Rodriguez GA., Zaretsky JM., Sun L., Hugo W., Wang X., Parisi G., Saus CP., Torrejon DY., Graeber TG., Comin-Anduix B., Hu-Lieskovan S., Damoiseaux R., Lo RS., Ribas A. Interferon Receptor Signaling Pathways Regulating PD-L1 and PD-L2 Expression. Cell Rep., 2017, vol. 9, pp. 1189-1201.		
13.	Gil S., R.O.Leal., D.McGahie., N.Sepúlveda., A.Duarte., M.M.R.E.Niza., L.Tavares. Oral Recombinant Feline Interferon-Omega as an alternative immune modulation therapy in FIV positive cats: Clinical and laboratory evaluation.		

	Research Vet. Sci., 2014. vol. 96, pp. 79-85		
14.	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. Journal of the National Cancer Institute. 1980. vol.65, pp. 1285-1292		
15.	Hartmann K. Chapter 11: Feline leukemia virus infection". In Greene, Craig E. Infectious diseases of the dog and cat (4 ed.). Elsevier Health Sciences., 2013.		
16.	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		
17.	Hardy W. D., McClelland A. J. Feline		

	leukemia virus: its related diseases and control. Vet. Clin. North Am., 1977, vol. 7, pp. 93-103.		
18.	Helfer-Hungerbuehlera A. K., Widmera S., Kesslera Y., Rionda B., Borettib F. S., Grestc 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		
19.	Hideyuki Ishiguro., Masahiro Kimura., Hiroki Takahashi., Tatsuya Tanaka., Koji Mizoguchi., Hiromitsu Takeyama. GADD45A expression is correlated with patient prognosis in esophageal cancer.		

	Oncol Lett., 2016, vol. 11, pp. 277–282.		
20.	Hoffman B., Liebermann DA. Gadd45 in modulation of solid tumors and leukemia». Adv Exp Med Biol., 2013, vol. 793, pp. 21-33.		
21.	Huang Wen-Shih., Yi-Hung Kuo., Hsing-Chun Kuo., Meng-Chiao Hsieh., Cheng-Yi Huang., Ko-Chao Lee., Kam-Fai Lee., Chien-Heng Shen., Shui-Yi Tung., Chih-Chuan Teng. CIL-102-Induced Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Colorectal Cancer Cells via Upregulation of p21 and GADD45. PLOS one, 2017.		
22.	Jarrett O. Pathogenicity of feline leukemia virus is commonly associated with variant viruses. Leukemia, 1992, vol.6, № 3, pp. 153-154		

23.	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. <i>Trials in Vaccinol.</i> , 2015, vol. 4, pp. 1–8		
24.	Kelm Noah E., Ziwen Zhu., Vivi A. Ding., Huaping Xiao., Mark R. Wakefield., Qian Bai., Yujiang Fang. The role of IL-29 in immunity and cancer. <i>Crit.Rev. Oncol. Hematol.</i> , 2016, vol. 106, pp. 91-98		
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.		
26.	Kociba G. J., C. Garg., N. M. Khan., A. Reiter. C. Chatfield 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		
27.	Koníková E., Kusenda J. Altered expression of p53 and MDM2 proteins in hematological malignancies. Neoplasma., 2003, vol.50, pp.31-40.		
28.	Lasfa Ahmed., Andrew Zloza., Karine A. Cohen-Solal IFN-lambda therapy: current status and future perspectives. Drug Discovery Today., 2016, vol. 21, pp.167-		

	171.		
29.	Lazear Helen M., Timothy J.Nice., Michael S.Diamond«Interferon-λ: Immune Functions at Barrier Surfaces and Beyond. Immunity Review., 2015, vol. 43, pp. 15-28		
30.	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). International Immunopharmacology., 2017, vol. 52, pp. 253-260		
31.	Louwerens M., London C.A., Pedersen N.C., Lyons L.A. Feline lymphoma in the post-feline leukemia virus era". Journal of veterinary internal medicine., 2005, vol. 19, pp. 329–35.		
32.	Andrew M., Madireddi P., Maifrede S.,		

	Mukherjee K., Hoffman B., Liebermann D.A. Gadd45b deficiency promotes premature senescence and skin aging. <i>Oncotarget.</i> , 2016. vol. 7, pp. 26935-26948		
33.	McCarty, J. M., Grant, C. K. Feline cytotoxic immune mechanisms against virus-associated leukemia and fibrosarcoma. <i>Cel. Immunol.</i> , 1983, vol. 81, pp.157-168.		
34.	Mentlik J.A.; Cohen, A.D., Campbell, K.S. Combination immune therapies to enhance anti-tumor responses by NK cells. <i>Front. Immunol.</i> , 2013, vol. 4,		
35.	Zorka M., Bajić V., Živković L., Kasapović J., Andjelković U., Spremo-Potporević B. Identification of p53 and Its Isoforms in Human Breast Carcinoma		

	Cells. Scientific World Journal, 2014, vol. 2014, pp.1-10.		
36.	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.		
37.	Moore G.E., DeSantis-Kerr A.C., Guptill L.F., Glickman N.W., Lewis H.B., Lawrence T. Adverse events after vaccine administration in cats: 2,560 cases (2002–2005). Glickman. J. Am. Vet.Med. Assoc. 2007, vol. 231, pp. 94-100		
38.	Kaushiki M., Sha X., Bhatia R., Hoffman B., Liebermann D. Loss of Stress Sensor GADD45a Accelerates BCR-ABL-Driven Leukemogenesis. Blood, 2011, vol.		

	118, pp.1668.		
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		
40.	Oikawa T.1., 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		
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.602-7.		
42.	Oren M., Rotter V., Mutant p53 gain-of-function in cancer. Cold Spring Harbor Perspect. Biol., 2010, vol. 2, pp. 1-16.		
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		
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. <i>Clinical and Vaccine Immunology</i> , 2015, vol. 22, pp.798-805		
45.	Peller S., Rotter, V. TP53 in hematological cancer: Low incidence of mutations with significant clinical relevance. <i>Human Mutation</i> , 2003, vol. 21, pp. 277-284.		
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. <i>Vet. Rec.</i> , 2003, vol. 153, pp. 141–145.		

47.	Li Q., Kawamura K.G., FumiIwata 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.		
48.	Regan D., Dow S. Manipulation of Innate Immunity for Cancer Therapy in Dogs. Vet. Sci., 2015, vol. 2, pp.423-439		
49.	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 development of sarcomas with the use of the old FeLV and other vaccines may be due to the inflammation		

	caused by aluminium adjuvants in the vaccines: The 2006 American Association of Feline Practitioners Feline Vaccine Advisory Panel report. J. Am. Vet. Med. Assoc., 2006, vol. 229, pp.1405–41.		
50.	Robert-Tissot, C., Rügger, V. L., Cattori, V., Meli, M. L., Riond, B., Gomes-Keller, M. A., Vöglinb A., Wittigc Burghardt J.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		
51.	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, pp. 19.		
52.	Rovnak J., Quackenbush S.L. Walleye Dermal Sarcoma Virus: Molecular Biology and Oncogenesis”. Viruses, 2010, vol. 2, pp.1984–1999.		
53.	Sellmann L., Carpinteiro A., Nüchel H., Scholtysik R., Siemer D., Klein-Hipass L., Kube D., Dürig, J., Dührsen U., Stanelle J., Küppers R. p53 protein expression in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia and Lymphoma, 2012, vol. 53, pp. 1282-1288.		
54.	Shin DL, 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.		
55.	Staeheli P, Grob R, Meier E, Sutcliffe JG, Haller O. Influenza virus-susceptible mice carry Mx genes with a large deletion or a nonsense mutation. Mol Cell Biol., 1988, vol.8, pp. 4518-23.		
56.	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. Journal of Feline Medicine and Surgery, 2013, vol. 15, pp. 667–671		
57.	Tamura R.E., de Vasconcellos J.F.,		

	Sarkar D., Libermann T.A., Fisher P.B., Zerbini L.F. GADD45 proteins: central players in tumorigenesis". <i>Curr. Mol. Med.</i> , 2012, vol.12, pp.634-51.		
58.	Cardellino, U., Ciribilli, Y., Andreotti, V., Modesto, P., Menichini, P., Fronza, G., Claudio P., Alberto I. Transcriptional properties of feline p53 and its tumour-associated mutants: a yeast-based approach. <i>Mutagenesis</i> , 2007, vol. 22, pp. 417–423.		
59.	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 e n v genes of feline leukaemia virus. <i>J.G. Virol.</i> , 1992, vol.73, pp.1811-1818.		
60.	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		
61.	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. Hepatol., 2014, vol.59, pp.178–89.		
62.	Zhao H., Ma J., Wang Y., Liu J., Shao Y., Li J., Jiang G. Molecular cloning and functional characterization of eleven		

Интерферонотерапии лейкоза кошек

Interferon-therapy of feline leukemia

10.15789/2220-7619-FPA-882

	subtypes of interferon- α in Amur tigers (Panthera tigris altaica). Dev. Comp. Immunol. 2017, vol. 77, pp.46-55		
--	--	--	--