



FeLV-индуцированный лейкоз кошачьих как естественная модель для изучения патофизиологии лейкозов (обзор)

Т. В. Табакаева^{1,2}, А. В. Цыбульский¹, К. А. Баранчугова¹, И. В. Галкина¹, М. Ю. Щелканов^{1,2,3}

¹ ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» (Дальневосточный федеральный университет), г. Владивосток, Россия

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г. П. Сомова» Роспотребнадзора (ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора), г. Владивосток, Россия

³ ФГБНУ «Федеральный научный центр биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии» Дальневосточного отделения Российской академии наук (ФНЦ Биоразнообразия ДВО РАН), г. Владивосток, Россия

РЕЗЮМЕ

Лейкозы – большая группа различных по этиопатогенетическим механизмам заболеваний, распространенных практически у всех видов млекопитающих. В обзоре внимание уделено лейкозу кошек, или лейкемии кошачьих, – часто встречающемуся заболеванию домашних и диких представителей семейства кошачьих (*Carnivora, Felidae*), которое является одной из основных причин их смертности. Дана характеристика этиологии и патогенеза лейкемии кошачьих, оцениваются возможные способы лечения и профилактики инфекции, а также возможность использования домашней кошки как модели для изучения лейкозов семейства кошачьих. Этиологический агент лейкемии кошачьих – вирус лейкемии кошачьих (FeLV – Feline leukemia virus), геном которого представлен одноцепочечной РНК, упакованной в капсид икосаэдрической симметрии, формируемый мономерами капсидного белка p27. Клинические проявления лейкемии у кошачьих связаны с высокой вирулентностью вируса и характеризуются ярко выраженной клинической картиной и развитием полиорганной недостаточности. Лечение лейкемии у кошек малоэффективно и направлено в основном на поддержание функционирования органов и систем. Также применяются иммуномодуляторы и химиотерапия. В качестве превентивной меры используется вакцинопрофилактика, однако существующие на рынке адъювантные и безадъювантные вакцины не обеспечивают надежной защиты от инфекции. Вирус лейкемии встречается у диких кошачьих, в том числе у редких и исчезающих видов, что, несомненно, влияет на численность их популяций. Несмотря на то что данных по лейкемии у диких кошачьих крайне мало, отдельные зарегистрированные случаи свидетельствуют о том, что заболевание у крупных кошек также имеет тяжелое течение и приводит к летальному исходу. Лейкемия кошачьих, несмотря на накопленный массив данных, и по сей день остается серьезной, нерешенной проблемой не только для специалистов ветеринарной практики, но также для экологов, зоологов и вирусологов, чья область исследования так или иначе связана с семейством кошачьих, изучением ретровирусов и сохранением биоразнообразия на планете. Необходимы дальнейшие прикладные и фундаментальные исследования и их верификация в области изучения вируса лейкемии кошачьих, лечения и профилактики лейкоза.

Ключевые слова: обзор, лейкоз кошачьих, ретровирусы, вирус лейкемии кошачьих, экспериментальная модель

Благодарности: Исследование выполнено при поддержке РФФИ в рамках проекта 18-34-00075 «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».

Для цитирования: Табакаева Т. В., Цыбульский А. В., Баранчугова К. А., Галкина И. В., Щелканов М. Ю. FeLV-индуцированный лейкоз кошачьих как естественная модель для изучения патофизиологии лейкозов (обзор). *Ветеринария сегодня*. 2023; 12 (1): 29–37. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-1-29-37.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции: Табакаева Татьяна Владимировна, научный сотрудник лаборатории эктопаразитологии ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, 690087, Россия, Приморский край, г. Владивосток, ул. Сельская, д. 1, e-mail: rabchan1992@gmail.com.

FeLV-induced feline leukemia as a natural model for leukemia pathophysiology study (review)

T. V. Tabakaeva^{1,2}, A. V. Tsybulsky¹, K. A. Baranchugova¹, I. V. Galkina¹, M. Yu. Shchelkanov^{1,2,3}

¹ Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

² FSBSI "Research Somov Institute of Epidemiology and Microbiology" (Somov Institute of Epidemiology and Microbiology), Vladivostok, Russia

³ Federal Scientific Center of the East Asia Terrestrial Biodiversity, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences (FSCEATB FEB RAS), Vladivostok, Russia

SUMMARY

Leukemia is a large group of diseases different in etiopathogenetic mechanisms and common in almost all mammalian species. The review focuses on feline leukemia, a common disease of domestic and wild felids (*Carnivora, Felidae*), being one of the main causes of their deaths. Feline leukemia pathogenesis and etiology are described; possible methods for the infection treatment and prevention, as well as possibility of using cats as a model for feline leukemia study are assessed. Feline leukemia etiological agent is a feline leukemia virus (FeLV), having single-stranded RNA genome surrounded with icosahedral capsid formed by p27 capsid protein monomers. Leukemia clinical manifestations in felids depend on high virulence of the virus and the disease is characterized with pronounced clinical picture

and multiple organ dysfunction. Treatment of leukemia in cats is ineffective and is mainly aimed at maintaining the functions of the body organs and systems. Immunomodulators and chemotherapy are also used. Vaccination is used as a preventive measure, but commercially available adjuvanted and non-adjuvanted vaccines do not confer effective protection from the infection. The leukemia virus is reported in wild felids including rare and endangered feline species that is undoubtedly affects their population sizes. Despite very few data on leukemia, the reported cases show that leukemia in large cats is also severe and fatal. Feline leukemia, despite the accumulated of data, remains an ongoing serious and unresolved problem not only for veterinarians, but also for ecologists, zoologists and virologists involved in the research related to the feline family, study of retroviruses and biodiversity conservation on the planet. Further applied and fundamental research and verification thereof in the field of feline leukemia virus study, leukemia treatment and prevention are required.

Keywords: review, feline leukemia, retroviruses, feline leukemia virus, experimental models

Acknowledgements: The study was performed with support of the Russian Foundation for Basic Research (RFBR) in the framework of project 18-34-00075 "Study of interferon system state in domestic cats with retro- and parvovirus pathology associated with ecto- and endoparasites and development of effective programmes on interferon therapy of concomitant viral-parasitic diseases in cats".

For citation: Tabakaeva T. V., Tsybul'sky A. V., Baranchugova K. A., Galkina I. V., Shchelkanov M. Yu. FeLV-induced feline leukemia as a natural model for leukemia pathophysiology study (review). *Veterinary Science Today*. 2023; 12 (1): 29–37. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-1-29-37.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

For correspondence: Tatyana V. Tabakaeva, Researcher, Laboratory of Ectoparasitology, Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, 690087, Russia, Primorsky Krai, Vladivostok, ul. Sel'skaya, 1, e-mail: rabchan1992@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Лейкозы – это большая группа различных по этиологии и патогенезу заболеваний, представляющих собой частный случай гемобластозов (от др.-греч. *αἷμα* – кровь и *βλαστός* – росток), т. е. злокачественных заболеваний кроветворной и лимфатической ткани. Гемобластозы могут реализовываться как в виде системных заболеваний крови – лейкозов (лейкемий), так и в виде регионарных узловых опухолевых новообразований – лимфом и гематосарком. Общим для всех гемобластозов является то, что все заболевания данной группы имеют клональный характер [1, 2]. Причем злокачественно-трансформированный клон может происходить как из незрелых гемопоэтических клеток костного мозга, так и из созревающих и зрелых клеток крови.

Клоны малигнизированных клеток крови и лимфы могут иметь миелоидное или лимфоидное происхождение. Продуктами миелоидного происхождения являются эритроциты, гранулоциты, тромбоциты, моноциты, дендритные клетки, макрофаги и тучные клетки, а продуктами лимфоидного – В-лимфоциты и плазматические клетки, Т-лимфоциты, NK-клетки. В зависимости от того, какая из этих клеточных линий подвергается малигнизации, развивается соответствующий вариант гемобластозов, и таких вариантов, как очевидно, может быть очень много. Вариативность морфологических форм и клинического течения лейкозов обусловлена также и тем, что малигнизированные клетки крови могут находиться в довольно большом диапазоне степени зрелости – от клеток с незначительными отклонениями уровня дифференцировки до клеток, практически утративших признаки нормального фенотипа (типичным для такой стадии лейкоемического процесса является бластный криз).

Отличия между лейкозами и лимфомами заключаются не только в наличии или отсутствии системности поражения. Известно, что лимфомы в терминальной стадии могут диссеминировать, давать обширные

метастазы в различные ткани и органы, в том числе и в костный мозг [3], т. е. заболевание приобретает системный характер. Однако при лейкозах костный мозг поражается первично, а при лимфомах и гематосаркомах – вторично в результате метастазирования.

В центре внимания данного обзора находятся лейкемии, развивающиеся у животных всех видов семейства кошачьих (*Carnivora, Felidae*), для которых эта форма патологии является чрезвычайно распространенной и представляет собой одну из основных причин смертности. Изучение лейкемии у домашних кошек (*Felis catus*) имеет не только самостоятельное значение [4–6] с точки зрения повышения качества жизни животных-компаньонов и биомедицинской этики [7], но и как доступная модель в отношении краснокнижных кошачьих, ограниченные популяции которых крайне уязвимы. Особенно остро эта проблема стоит на юге российского Дальнего Востока. Опережающее социально-экономическое развитие региона создает объективные угрозы для дальневосточных леопардов (*Panthera pardus orientalis*) и амурских тигров (*Panthera tigris altaica*) [8]. Существуют специализированные ветеринарные приюты, содержащие кошек, больных лейкемией. Наша практика показывает, что при налаживании взаимодействия с такими приютами можно организовать полноценные и хорошо рандомизированные исследования как фундаментальных механизмов развития лейкемий кошек, так и оценки эффективности тех или иных экспериментальных методов лечения. Причем исследования могут проводиться длительное время вплоть до мониторинга выживаемости животных в пределах их естественной продолжительности жизни.

Вирус лейкемии кошачьих (FeLV – Feline leukemia virus) относится к порядку *Ortervirales*, семейству *Retroviridae*, подсемейству *Orthoretrovirinae*, роду *Gammaretrovirus*. Помимо FeLV в этот род орторетровирусов входят синцитиальный вирус цыплят (CSV – Chick syncytial



Рис. Морфология вириона вируса лейкемии кошачьих

Fig. Morphology of feline leukemia virus virion

virus), вирус саркомы мышей Финкеля-Бискиса-Джинкина (FBJ MuSV – Finkel-Biskis-Jinkins murine sarcoma virus), вирус саркомы кошачьих Гарднера-Арнштайна (GA-FeSV – Gardner-Arnstein feline sarcoma virus), вирус лейкемии гиббонов (GaLV – Gibbon ape leukemia virus), онковирус морских свинок типа С (GPCOV – Guinea pig type-C oncovirus), вирус саркомы кошачьих Харди-Цукермана (HZ-FeSV – Hardy-Zuckerman feline sarcoma virus), вирус саркомы мышей Харви (Ha-MuSV – Harvey murine sarcoma virus), вирус саркомы мышей Кирстена (Ki-MuSV – Kirsten murine sarcoma virus), ретровирус коал (KoRV – Koala retrovirus), вирус саркомы мышей Молони (Mo-MSV – Moloney murine sarcoma virus), вирус лейкемии мышей (MuLV – Murine leukemia virus), онковирус свиней типа С (PCOV – Porcine type-C oncovirus), вирус ретикулэндотелиоза (REV – Reticuloendotheliosis virus), вирус саркомы кошачьих Снидера-Тайлена (ST-FeSV – Snyder-Theilen feline sarcoma virus), вирус некроза селезенки уток Трагера (TDSNV – Trager duck spleen necrosis virus), ретровирус гадюк (VRV – Viper retrovirus), вирус саркомы шерстистых обезьян (WMSV – Woolly monkey sarcoma virus)¹.

В соответствии с принципами классификации Д. Балтимора семейство *Retroviridae* относят к группе VI (ssRNA-RT), т. е. к вирусам, содержащим фермент обратную транскриптазу (ревертазу), обеспечивающий возможность образования реплики двуцепочечной ДНК (сДНА) на матрице вирусной геномной РНК. Кодированный вирусным геномом фермент интеграна, входящий в состав нуклеопротеида, обеспечивает встраивание сДНА в хромосому клетки-хозяина (встроенная в хромосому сДНА носит название провируса, или рvDNA). В ядре инфицированной клетки некоторые сДНА формируют кольцевые формы (ссДНА), функционирующие в качестве космид [9, 10].

Морфология вириона. Вирион вируса лейкемии кошек – это оболочечная частица сферической формы диаметром 100–110 нм, его строение представлено на рисунке. Вирион содержит две идентичные цепи однонитевой РНК позитивной полярности и ассоции-

рованные с нуклеопротеидом ферменты, обладающие активностью ревертазы, интегразы и протеазы. Нуклеопротеид упакован в капсид икосаэдрической симметрии, формируемый мономерами капсидного белка p27. Наружная липидная оболочка с внутренней стороны импрегнирована матричным белком p15c и содержит трансмембранный белок p15e и рецепторный поверхностный гликопротеин gp70.

Геном FeLV на уровне вириона представлен двумя идентичными цепями однонитевой РНК позитивной полярности и протяженностью 9,6 kb. Вирус содержит нетранслируемые регуляторные длинные концевые повторы (LTR – Long terminal repeats) на 5'- и 3'-концах, которые фланкируют три вирусных гена: *gag* (кодирующий структурные группоспецифические капсидные белки), *pol* (кодирующий протеазу, обратную транскриптазу и интегразу) и *env* (кодирующий поверхностные белки вириона). Геном FeLV имеет две открытые рамки считывания (ORF): 1) *gag + pol*; 2) *env* [11].

Подобно другим ретровирусам, FeLV характеризуется чрезвычайно высоким уровнем вариабельности генома. Это приводит к появлению новых генотипов и антигенных вариантов возбудителя, что является следствием генетического разнообразия вируса, многообразия клинических форм заболевания и в результате осложняет процесс получения эффективных лечебных и вакцинных препаратов [12]. Одним из важнейших механизмов появления точечных нуклеотидных замен является отсутствие у обратной транскриптазы ретровирусов 3'-5'-экзонуклеазной активности, что не позволяет этому ферменту исправлять собственные ошибки во время удлинения цепи [13, 14]. Известны многочисленные рекомбинанты между различными вариантами FeLV, в том числе с эндогенным вирусом enFeLV. Генетическая и антигенная вариабельность возбудителя отражается в большом диапазоне вирулентных свойств FeLV, в разнообразии патогенетических механизмов, ведущих к многообразию клинических проявлений FeLV-инфекции [15]. Концепция о том, что РНК-содержащие вирусы, и в особенности ретровирусы, существуют не иначе, как в форме популяций, представляющих собой сложные топологические объекты в пространстве

¹ Current ICTV Taxonomy Release. Режим доступа: <https://ictv.global/taxonomy>.

изменчивости их цифровых образов [16], была известна еще с конца прошлого века. В работе L. L. Bolin and L. S. Levy [17] эта концепция развивается применительно к FeLV-инфекции: в организме присутствует комплекс из генетически гетерогенных популяций вируса – собственно FeLV, инициировавший заболевание, и продукты его естественной изменчивости, вследствие чего может повышаться агрессивность вируса, все более уходящего из-под контроля со стороны иммунной системы.

Существует несколько вариантов вируса FeLV, объединяемых в подгруппы A, B, C, D, T и TG35, которые также могут иметь несколько вариантов. Важно отметить, что каждый из них имеет свои характерные механизмы рецепции к клеткам-мишеням [18, 19].

Клинические проявления FeLV-инфекции зависят от варианта возбудителя, уровня вирусной нагрузки и иммунного статуса хозяина. FeLV – это высоковирулентный агент, поэтому у большинства инфицированных животных развивается выраженная клиническая манифестация [20]. Наиболее восприимчивыми к FeLV являются котята в возрасте 4 мес., а источником инфекции, как правило, являются стареющие кошки, у которых вирус может находиться в крови и различных тканях внутренних органов, выделяясь с мочой, со слюной и слизью носоглотки. Вирус может передаваться не только горизонтально, но и вертикально: котята от инфицированной кошки могут быть заражены в период внутриутробного развития.

Инфекция намного чаще выявляется у городских (домашних и бродячих), чем у сельских кошек. Полагают, что это обусловлено более высокой частотой контактов между животными в городских условиях.

Вирус характеризуется низким уровнем устойчивости к действию факторов внешней среды. Вне организма FeLV инактивируется в течение примерно 8 ч. Поэтому основным источником инфекции являются кошки, зараженные FeLV. Животные могут заражаться посредством бытовых контактов, имеются данные о возможности горизонтальной передачи вируса кошачьими блохами вида *Ctenocephalides felis* [21].

Наряду с циркуляцией в популяциях домашних кошек, FeLV обнаружен в популяциях диких кошачьих (тигров, львов, леопардов, пум, ягуаров, рысей, гепардов и др.) [12, 15, 22–26]. Все обследованные к настоящему времени виды семейства *Felidae* оказались в той или иной степени уязвимы для FeLV. Однако есть основания считать, что имеются определенные межвидовые различия по восприимчивости и клинике развивающихся у инфицированных кошек патологических состояний. Например, T. M. Harrison et al. [15] провели интересное исследование с 11 африканскими львами, пораженными злокачественной лимфомой. У всех обследованных животных лимфомы имели Т-клеточный генез в отличие от В-клеточных лимфом, характерных для других видов кошачьих, в том числе *Felis catus*. Ни у одного из исследованных львов не был выявлен FeLV, хотя одно больное животное оказалось серопозитивным в отношении данного вируса, т. е. имело специфические антитела к антигенам вируса. Результаты подобных работ подтверждают факт недостаточной изученности в настоящее время механизмов патогенеза, процессов малигнизации у инфицированных животных, а также обоснованность мнения о том, что инициировавший канцерогенез (лейкозогенез) вирус в дальней-

шем может не детектироваться применяемыми методами диагностики. Как минимум это свидетельствует в пользу необходимости сочетания на этапах диагностики вирусной лейкемии кошачьих иммунохимических и молекулярно-генетических методов анализа для выявления как факта вирусспецифической сероконверсии, так и репликативной и экспрессионной активности вирусного генома.

Вирус лейкемии кошек является специфичным для представителей семейства *Felidae* и не заражает других животных, в частности, не передается ни человеку, ни собакам, с которыми домашние кошки имеют частый и длительный контакт [11, 20, 21].

Механизмы развития патологических состояний, ассоциированных с лейкемией кошачьих, в настоящее время изучены недостаточно. Развитие лейкемии и лимфом (или лимфосарком) считается конечной стадией лейкемии кошачьих. Причем для перехода заболевания в лейкемическую форму может быть не обязательно присутствие вирусспецифических антигенов [27]. Выявление FeLV-инфицированных кошек, серонегативных по вирусспецифическим антигенам, указывает на то, что вирус может реализовывать свой лейкозогенный потенциал не только за счет экспрессии генетического материала провируса FeLV на уровне трансляции, но и вследствие вариаций процессов интеграции провирусного генома в различные сайты генома клеток хозяина, индукции хромосомных перестроек, активации с-онкогенов и других вариантов повреждения генома клеток хозяина [28].

Выделяют шесть основных этапов развития FeLV-инфекции [29]:

1. Инвазия вируса в организм кошки происходит перорально или парентеральным путем (обычно вследствие укусов и других типов раневых повреждений наружных кожных покровов, а также в результате «дружественных» контактов: взаимным вылизыванием, пользовании одной миской и т. п.). При попадании вируса в глотку происходит первичное заражение эпителиальных клеток и лейкоцитов (в основном тонзиллярных В-лимфоцитов и макрофагов). Инфицированные лейкоциты могут рециркулировать, однако в большинстве случаев задерживаются в ближайших регионарных лимфатических узлах, где и происходит активная репликация вируса.

2. Образованное *de novo* вирусное потомство попадает в системную циркуляцию (в кровь и лимфу), т. е. происходит диссеминация инфекционных агентов по всему телу. Поскольку, подобно другим ретровирусам, FeLV имеет цитолитический потенциал, вирус высвобождается из инфицированных клеток путем их лизиса. Происходит истощение пула лимфоцитарных клеток и моноцитов, что приводит к выраженной иммунологической компрометации организма.

3. Увеличивается масштаб заражения клеток периферических лимфоидных образований и циркулирующих лимфоцитов. Для этой стадии инфекционного процесса характерна активная продукция анти-FeLV антител, что делает возможным мониторинг динамики развития заболевания, а также оценку эффективности проводимой терапии.

4. Развивается выраженная виремия. К процессу тотального заражения гемолимфатической системы присоединяется инфицирование клеток эпителия кишечника.

5. Заболевание переходит в лейкемическую стадию, характеризующуюся инфицированием клеток костного мозга и злокачественной трансформацией костномозговых клеток-предшественников. В этой стадии спонтанная эрадикация вируса практически невозможна, и заболевание приобретает фатальный характер. Вирус активно реплицируется во всех лейкоцитарных клетках, образующихся в костном мозге (в лимфоцитах, нейтрофилах, моноцитах, эозинофилах). Итогом этого является масштабная и глубокая иммунологическая компрометация, которая приводит к развитию разнообразных вторичных инфекционных процессов и все более усугубляющейся полиорганной недостаточности.

6. Наступает терминальная стадия (бластный криз). В этой стадии могут быть инфицированы клетки практически всех органов и тканей больного животного. В наибольшей степени поражения затрагивают ткани слизистых оболочек и железистого эпителия, где наиболее интенсивны метаболическая и пролиферативная активности клеток. Вирус активно реплицируется в эпителиальных тканях полости рта и глотки, носа, в слюнных железах, слизистой желудка и кишечника, клетках трахеи, почечных канальцев, мочевого пузыря, поджелудочной железы, сальных желез. Терминальная стадия считается практически инкурабельным этапом заболевания.

Возможна вертикальная передача вируса от беременной самки котят, в этом случае они сразу попадают на вторую стадию инфекции. Вероятность заражения новорожденных котят зависит от вирусной нагрузки в организме матери в период беременности.

Неонкологические патологии, ассоциированные с лейкемией кошачьих, определяются воздействием вируса на систему иммунитета. Помимо системных поражений крови (анемии и лейкопении) инфекция может вызывать у кошек разнообразные органые поражения, например миокардит. Клинические признаки поражений, развивающихся в организме инфицированных кошек, очень вариabельны: потеря аппетита, нарушения состояния кожи и шерстного покрова, тяжелые и рецидивирующие бактериальные, грибковые, вирусные инфекции кожи и других тканей, поражения глаз, отиты, воспалительные поражения мочевого пузыря и дыхательных путей, лимфаденопатия, повышенная утомляемость, лихорадка, потеря веса, стоматит, гингивит, изменения в поведении, диарея, желтуха, иммунодефицитные состояния различного типа, лейкемические проявления, развитие лимфом тимуса и другие проявления в виде лимфом и сарком различной локализации [30–32].

В ряде случаев возможно и длительное течение бессимптомной латентной инфекции, когда животные – носители вируса не проявляют признаков заболевания в течение многих лет [31]. Является ли это следствием исключительно особой природы вируса или же это результат более эффективного функционирования механизмов иммунологического противовирусного и противоопухолевого надзора? Ответы на эти вопросы имеют очевидное фундаментальное и чрезвычайно важное практическое значение.

Очень интересные некоторые сообщения (однако недостаточно верифицированные) о том, что организм некоторых инфицированных кошек может эффективно бороться с вирусом, приобретая стойкий иммунитет и становясь полностью устойчивым к ассоциирован-

ными с ним заболеваниями. Однако полной эрадикации вируса при этом не происходит, и такие «здоровые» носители патогена могут при контакте заражать других кошек, способствуя таким образом распространению возбудителя в популяции [33, 34]. Тем не менее представленные выше данные об исключительном полиморфизме клинического течения лейкемии кошек и, в частности, о вариabельности течения лейкозного процесса позволяют предположить перспективность изучения особенностей иммунологических механизмов, участия системы интерферона и других факторов противовирусного и противоопухолевого врожденного иммунитета с целью разработки средств и технологий повышения эффективности лечения как минимум этих форм гемобластозов кошек.

Лечение лейкемии кошек представляет собой сложную задачу. Во-первых, в связи с ретровирусной природой инфекции (что подразумевает встраивание провируса в хромосому клетки-хозяина), во-вторых – с неспецифичностью симптомов и поражением многих органов и систем, которое на поздних стадиях приводит к развитию полиорганной недостаточности. По этой причине в настоящее время не существует единой действенной схемы лечения лейкемии у кошачьих. Оно включает в себя симптоматическую терапию, направленную, с одной стороны, на поддержание функционирования сердечно-сосудистой системы, почек, печени и других жизненно важных органов, с другой – на купирование вторичных инфекций, развивающихся на фоне иммунодефицита.

Наибольшую эффективность и меньшее количество побочных эффектов имели препараты с иммуномодулирующим действием, что выражалось в улучшении общего состояния больных животных и снижении их смертности [18]. Однако данное лечение не позволяет добиться выздоровления и полной эрадикации вируса. Другой эффективной схемой лечения является использование химиотерапии, основанной на сочетании винкристина, циклофосфида и преднизолона, а также схемы химиотерапии с применением L-аспарагиназы и доксорубина. Химиотерапия позволяет добиться ремиссии, однако она не превышает 10 мес. Кроме того, данная терапия сопряжена с развитием большого количества побочных эффектов, что не позволяет применять ее у животных с печеночной или почечной недостаточностью [35].

Вакцинопрофилактика была впервые предложена еще в начале XXI века, однако до сих пор не удалось разработать высокоэффективный препарат. В настоящее время существует несколько поливалентных вакцин – как адъювантные (например, Nobivac Feline 2-FeLV, Merck & Co., Inc., США), так и векторные безадъювантные, но ни одна из них не обеспечивает надежной защиты от вируса лейкемии кошачьих.

Наиболее популярным вакцинным препаратом против FeLV-инфекции в настоящее время является безадъювантная вакцина Purevax FeLV (синоним – Eurifel FeLV), производимая компаниями Merial (Франция) и Biokema S. A. (Швейцария). Это рекомбинантная ДНК-вакцина, в которой в качестве генетического вектора используется вирус оспы канареек (CNPV – *Canarypox virus*; *Chitovirales: Poxviridae, Avipoxvirus*), в геноме которого интегрированы два гена FeLV – *gag* и *env*. Препарат представляет собой живую цельновирионную конструкцию, которая не реплицируется

в клетках кошек. Эта вакцина является наиболее предпочтительной, так как практически не имеет побочных эффектов [5, 36, 37].

Влияние лейкемии на популяции особо охраняемых диких кошачьих определяется малочисленностью последних и потому повышенной уязвимостью со стороны инфекционных агентов, особенно способных циркулировать в латентной форме.

Сохранение и репродукция редких и исчезающих видов крупных хищников, находящихся на вершине пищевой пирамиды, является важной задачей, необходимой для поддержания биоразнообразия планеты. Наибольшее разнообразие диких крупных кошек наблюдается на российском Дальнем Востоке, где обитают амурский тигр и дальневосточный леопард, популяции которых хотя и существенно увеличились за последние два десятилетия благодаря охранным мероприятиям, но по-прежнему нуждаются в комплексной охране. Существенное влияние на численность популяций крупных диких кошачьих оказывает ряд экологических и биологических факторов: климатические изменения, антропогенное воздействие, доступность кормовой базы (олений и кабанов) [38–40]. Инфекционные заболевания могут значительно сокращать численность популяций, вызывая массовую гибель особей, оказывая влияние на выживаемость и размножение животных. Даже незначительное снижение выживаемости может быть критично для медленно размножающихся и малочисленных видов кошачьих, таких как амурский тигр и дальневосточный леопард. Однако сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях этих животных скудны [8, 41–45]. Малочисленность эпизоотологических данных не позволяет в полной мере оценить влияние инфекционных заболеваний на популяцию редких видов кошачьих, а клиническая картина, описанная на примере единичных случаев, не дает возможности определить патогенез инфекций у крупных кошачьих в дикой природе [41, 46].

Описаны случаи выявления FeLV у крупных кошек, содержащихся в зоопарках. Чаще всего инфекция имеет латентное течение, и у животных отсутствуют какие-либо клинические симптомы [47–49]. В некоторых случаях у тигров развиваются вторичные инфекции и поражения органов, ассоциированные с заражением FeLV. Так, у бенгальского тигра в Мексике вследствие инфицирования вирусом лейкемии кошек, который привел к летальному исходу, развился амилоидоз [50]. Так же, как и у домашних кошек, у диких кошачьих заражение FeLV проявляется клинической картиной острого лейкоза и приводит к развитию иммунодефицита и появлению вторичных инфекций [51, 52].

На данный момент не существует единых протоколов диагностики, лечения и вакцинопрофилактики лейкемии у крупных кошачьих [47]. В связи с тем, что и дикие, и домашние кошки подвержены заражению FeLV, у них имеется сходство в патогенезе и клинике течения лейкемии, что позволяет использовать зараженных домашних кошек в качестве модели для разработки методов лечения и вакцинопрофилактики лейкоза кошачьих [6, 44, 53], а также интегрировать полученные результаты в ветеринарную практику в работе с крупными видами кошек сначала в условиях зоопарков, а затем уже и с дикими кошачьими.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лейкемия кошачьих, несмотря на накопленный массив данных, и по сей день остается серьезной и нерешенной проблемой не только для специалистов ветеринарной практики, но также и для экологов, зоологов и вирусологов, чья область исследования так или иначе связана с этим семейством животных, изучением ретровирусов и сохранением биоразнообразия на планете. Необходимы дальнейшие прикладные и фундаментальные исследования и их верификация в области изучения вируса лейкемии кошачьих, лечения и профилактики лейкоза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hotta T. Clonality in hematopoietic disorders. *Int. J. Hematol.* 1997; 66 (4): 403–412. DOI: 10.1016/s0925-5710(97)00092-3.
- Смирнова С. Ю., Сидорова Ю. В., Рыжикова Н. В., Сычевская К. А., Паровичникова Е. Н., Судариков А. Б. Эволюция опухолевых клонов при остром лимфобластном лейкозе взрослых. *Acta Naturae.* 2016; 8 (4): 100–109. DOI: 10.32607/20758251-2016-8-4-100-109.
- Roug I. K., McCartney L. B. Metastatic non-Hodgkin lymphoma presenting as low back pain and radiculopathy: a case report. *J. Chiropr. Med.* 2012; 11 (3): 202–206. DOI: 10.1016/j.jcm.2012.05.008.
- Москвина Т. В., Щелканов М. Ю., Цыбульский А. В. FeLV-инфекция: проблемы и перспективы вакцинопрофилактики и интерферонотерапии лейкоза кошек. *Инфекция и иммунитет.* 2021; 11 (4): 624–634. DOI: 10.15789/2220-7619-FPA-882.
- Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Под ред. Д. К. Львова. М.: Медицинское информационное агентство; 2013; 1200 с.
- Tsybulsky A., Tabakaeva T., Klimovich A., Shchelkanov M., Kostetsky E., Aliev M., Degtyarenko A. Interferon status and expression of *p53* and *gadd45g* genes in leukaemogenic FeLV infection in domestic cats. *Adv. Anim. Vet. Sci.* 2022; 10 (3): 565–572. DOI: 10.17582/journal.aavs/2022/10.3.565.572.
- Щелканов М. Ю., Ярыгина М. В., Галкина И. В., Кики П. Ф. Диалектический подход к биомедицинской этике как основа ее имплементации в современных социокультурных условиях. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2019; 27 (4): 414–417. DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-4-414-417.
- Щелканов М. Ю., Галкина И. В., Арамилев С. В., Суворов А. Л., Фоменко П. В., Журавлёв Ю. Н. Дальневосточный банк биологических материалов от крупных кошачьих (*Pantherinae*) как инструмент совершенствования практики применения статей 226.1 и 258.1 Уголовного Кодекса Российской Федерации. *Всероссийский криминологический журнал.* 2017; 11 (1): 146–153. DOI: 10.17150/2500-4255.2017.11(1).146-153.
- Szilasi A., Dénes L., Balka G. Feline leukemia virus (FeLV): literature review. *Magyar Állatorvosok Lapja.* 2018; 140 (8): 457–472.
- Weiss A. T., Klopffleisch R., Gruber A. D. Prevalence of feline leukemia provirus DNA in feline lymphomas. *J. Feline Med. Surg.* 2010; 12 (12): 929–935. DOI: 10.1016/j.jfms.2010.07.006.
- Brown M. A., Cunningham M. W., Roca A. L., Troyer J. L., Johnson W. E., O'Brien S. J. Genetic characterization of feline leukemia virus from Florida panthers. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14 (2): 252–259. DOI: 10.3201/eid1402.070981.
- Filoni C., Helfer-Hungerbuehler A. K., Catão-Dias J. L., Marques M. C., Torres L. N., Reinacher M., Hofmann-Lehmann R. Putative progressive and abortive feline leukemia virus infection outcomes in captive jaguarundi (*Puma yagouaroundi*). *Virology.* 2017; 14 (1): 226. DOI: 10.1186/s12985-017-0889-z.
- Shchelkanov M. Yu., Soinov L. A., Zalunin V. V., Gumennyi D. A., Yudin A. N., Natan A. A., et al. One-parameter discrete model of the genetic diversity. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 1998; 15 (5): 887–894. DOI: 10.1080/07391102.1998.10508210.
- Shchelkanov M. Yu., Yudin A. N., Antonov A. V., Soinov L. A., Zalunin V. V., Vedenov A. A., Karamov E. V. Variability analysis of HIV-1 gp120 V3 region: II. Hierarchy of taxons. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 1997; 15 (2): 231–241. DOI: 10.1080/07391102.1997.10508188.
- Harrison T. M., McKnight C. A., Sikarskie J. G., Kitchell B. E., Garner M. M., Raymond J. T., et al. Malignant lymphoma in african lions (*Panthera leo*). *Vet. Pathol.* 2010; 47 (5): 952–957. DOI: 10.1177/0300985810375054.
- Shchelkanov M. Y., Soinov L. A., Yudin A. N., Denisov M. V., Slavsky A. A., Petrenko M. S., Vedenov A. A. Stochastic properties of one-parameter discrete model of genetic diversity in the unique random parameter case. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 1999; 17 (3): 597–605. DOI: 10.1080/07391102.1999.10508389.

17. Bolin L. L., Levy L. S. Viral determinants of FeLV infection and pathogenesis: lessons learned from analysis of a natural cohort. *Viruses*. 2011; 3 (9): 1681–1698. DOI: 10.3390/v3091681.
18. Anderson M. M., Lauring A. S., Robertson S., Dirks C., Overbaugh J. Feline Pit2 functions as a receptor for subgroup B feline leukemia viruses. *J. Virol.* 2001; 75 (22): 10563–10572. DOI: 10.1128/JVI.75.22.10563-10572.2001.
19. Mendoza R., Anderson M. M., Overbaugh J. A putative thiamine transport protein is a receptor for feline leukemia virus subgroup A. *J. Virol.* 2006; 80 (7): 3378–3385. DOI: 10.1128/JVI.80.7.3378-3385.2006.
20. Phipps A. J., Chen H., Hayes K. A., Roy-Burman P., Mathes L. E. Differential pathogenicity of two feline leukemia virus subgroup A molecular clones, pFRA and pFA. *J. Virol.* 2000; 74 (13): 5796–5801. DOI: 10.1128/jvi.74.13.5796-5801.2000.
21. Vobis M., D'Haese J., Mehlhorn H., Mencke N. Evidence of horizontal transmission of feline leukemia virus by the cat flea (*Ctenocephalides felis*). *Parasitol. Res.* 2003; 91 (6): 467–470. DOI: 10.1007/s00436-003-0949-8.
22. Cunningham M. W., Brown M. A., Shindle D. B., Terrell S. P., Hayes K. A., Ferree B. C., et al. Epizootiology and management of feline leukemia virus in the Florida puma. *J. Wildl. Dis.* 2008; 44 (3): 537–552. DOI: 10.7589/0090-3558-44.3.537.
23. Guimaraes A. M., Brandão P. E., de Moraes W., Cubas Z. S., Santos L. C., Villarreal L. Y., et al. Survey of feline leukemia virus and feline coronaviruses in captive neotropical wild felids from Southern Brazil. *J. Zoo Wildl. Med.* 2009; 40 (2): 360–364. DOI: 10.1638/2008-0067.1.
24. Sleeman J. M., Keane J. M., Johnson J. S., Brown R. J., Woude S. V. Feline leukemia virus in a captive bobcat. *J. Wildl. Dis.* 2001; 37 (1): 194–200. DOI: 10.7589/0090-3558-37.1.194.
25. Leutenegger C. M., Hofmann-Lehmann R., Riols C., Liberek M., Worel G., Lups P., et al. Viral infections in free-living populations of the European wildcat. *J. Wildl. Dis.* 1999; 35 (4): 678–686. DOI: 10.7589/0090-3558-35.4.678.
26. Tangsudjai S., Malidang S., Phonarknguen R., Boonyarittichaitik R., Pattanarangsarn R., Buddhironkawatr R., Chaichoun K. Feline leukemia virus (FeLV) in captive wild felids in Thailand during 2004–2005. *J. Appl. Anim. Sci.* 2010; 3 (1–3): 25–31.
27. Moskvina T., Klimovich A., Stenkova A., Tsybulsky A., Tabakaev A., Shchelkanov M. The prevalence of FeLV and FIV infection in cats and hematological changes and clinical signs in FeLV/FIV infected cats from Vladivostok, Russia. *Adv. Anim. Vet. Sci.* 2019; 7 (7): 570–573. DOI: 10.17582/journal.aavs/2019/7.7.570.573.
28. Weiss R. A. The discovery of endogenous retroviruses. *Retrovirology*. 2006; 3:67. DOI: 10.1186/1742-4690-3-67.
29. Levy J. K., Burling A. Feline leukemia virus and related diseases in cats – overview. *Generalized Conditions. MSD Veterinary Manual*. 2018; 9 p.
30. Hisasue M., Nagashima N., Nishigaki K., Fukuzawa I., Ura S., Katae H., et al. Myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia in cats infected with feline leukemia virus clone33 containing a unique long terminal repeat. *Int. J. Cancer*. 2009; 124 (5): 1133–1141. DOI: 10.1002/ijc.24050.
31. Marker L., Munson L., Basson P. A., Quackenbush S. Multicentric T-cell lymphoma associated with feline leukemia virus infection in a captive Namibian cheetah (*Acinonyx jubatus*). *J. Wildl. Dis.* 2003; 39 (3): 690–695. DOI: 10.7589/0090-3558-39.3.690.
32. Neil J. C., Fulton R., Rigby M., Stewart M. Feline leukaemia virus: generation of pathogenic and oncogenic variants. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1991; 171: 67–93. DOI: 10.1007/978-3-642-76524-7_4.
33. Jarrett O. Pathogenicity of feline leukemia virus is commonly associated with variant viruses. *Leukemia*. 1992; 6 (Suppl 3): 153S–154S. PMID: 1318467.
34. Rojko J. L., Kociba G. J. Pathogenesis of infection by the feline leukemia virus. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1991; 199 (10): 1305–1310. PMID: 1666072.
35. Hartmann K. Efficacy of antiviral chemotherapy for retrovirus-infected cats: What does the current literature tell us? *J. Feline. Med. Surg.* 2015; 17 (11): 925–939. DOI: 10.1177/1098612X15610676.
36. 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; 22 (7): 798–805. DOI: 10.1128/CVI.00034-15.
37. 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; 73 (7): 1811–1818. DOI: 10.1099/0022-1317-73-7-1811.
38. Пикунов Д. Г., Микелл Д. Г., Абрамов В. К., Николаев И. Г., Середкин И. В., Мурзин А. А., Коркишко В. Г. Результаты исследования популяции дальневосточного леопарда (*Panthera pardus orientalis*) и амурского тигра (*Panthera tigris altaica*) на юго-западе Приморского края, Дальний Восток России (февраль 2003 года). Владивосток; 2003. 66 с. Режим доступа: https://www.save-leopard.ru/_ld/0/61_7-download.pdf.
39. Серёдкин И. В., Гудрич Д. М., Льюис Д., Микелл Д. Г., Есаулова Н. В., Коняев С. В. и др. Инфекционные и эндопаразитарные заболевания амурского тигра. *Вестник КрасГАУ*. 2015; 12: 185–191. eLIBRARY ID: 25054295.
40. Gilbert M., Miquelle D. G., Goodrich J. M., Reeve R., Cleaveland S., Matthews L., Joly D. O. Estimating the potential impact of canine distemper virus on the Amur tiger population (*Panthera tigris altaica*) in Russia. *PLoS One*. 2014; 9 (10): e110811. DOI: 10.1371/journal.pone.0110811.
41. Любченко Е. Н., Короткова И. П., Иванчук Г. В., Кухаренко Н. С. Патоморфологические изменения в органах при алиментарной дистрофии диких кошачьих Дальнего Востока. *Дальневосточный аграрный вестник*. 2019; 1 (49): 66–72. DOI: 10.24411/1999-6837-2019-11010.
42. Jung I., Kim Y. S., Jee H., Sohn S. Y., Yoo H. S., Kim D. Y., et al. Feline panleukopenia virus infection in a Siberian tiger (*Panthera tigris altaica*). *J. Vet. Clin.* 2009; 26 (5): 504–507.
43. Lewis J., Tomlinson A., Gilbert M., Alshinetski M., Arzhanova T., Goncharuk M., et al. Assessing the health risks of reintroduction: The example of the Amur leopard, *Panthera pardus orientalis*. *Transbound. Emerg. Dis.* 2020; 67 (3): 1177–1188. DOI: 10.1111/tbed.13449.
44. Moskvina T. V., Schelkanov M. Yu., Begun M. A. Endoparasites of the Siberian tiger (*Panthera tigris altaica*). *Integrative Zoology*. 2018; 13 (5): 507–516. DOI: 10.1111/1749-4877.12342.
45. Voronova A. N., Vainutis K. S., Tabakaeva T. V., Sapotsky M. V., Kakareka N. N., Volkov Y. G., et al. Molecular identification of the trematode *P. ichuensis* stat. n. from lungs of siberian tigers justified reappraisal of *Paragonimus westermani* species complex. *J. Parasit. Dis.* 2022; 46 (3): 744–753. DOI: 10.1007/s12639-022-01481-7.
46. Любченко Е. Н., Короткова И. П., Фоменко П. В. Лимфома амурского тигра. *Актуальные вопросы и инновационные технологии в ветеринарной медицине, животноводстве и природоохранном комплексе: материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 40-летию юбилею со дня образования ветеринарного факультета (6–8 ноября 2019 г.)*. Ч. 1. Уссурийск: ФГБОУ ВО Приморская ГСХА; 2019; 177–180. eLIBRARY ID: 42374757.
47. Reyes M. F., Barrios E. R., Favila M. J. B., Moralde K. I. A., Flores M. L. S. Prevalence of feline immunodeficiency virus, feline leukemia virus and *Toxoplasma gondii* in captive tigers (*Panthera tigris*) in a wildlife facility in the Philippines. *Philipp. J. Vet. Anim. Sci.* 2017; 43 (1): 38–43.
48. Huang S., Li X., Guo L., You D., Xie W., Xu H., et al. Prevalence of four viruses in captive Siberian tigers from Northeastern China. *Transbound. Emerg. Dis.* 2022; 69 (5): e1434–e1444. DOI: 10.1111/tbed.14475.
49. Liu E., Ma L., Huang S., You D., Guo L., Li X., et al. The first feline immunodeficiency virus from Siberian tigers (*Panthera tigris altaica*) in Northeastern China. *Arch. Virol.* 2022; 167 (2): 545–551. DOI: 10.1007/s00705-022-05370-5.
50. De la Cruz-Hernández N. I., Merino-Charres J. O., Salinas-Navarrete E. M., Monreal Garcia A. E., Martinez Burnes J., Rangel Lucio J. A. R., Venegas-Barrera C. Amyloidosis associated with feline leukemia virus in a white bengal tiger (*Panthera tigris tigris*). *Thai. J. Vet. Med.* 2016; 46 (4): 679–683.
51. Rolim V. M., Casagrande R. A., Wouters A. T., Driemeier D., Pavarni S. P. Myocarditis caused by feline immunodeficiency virus in five cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Comp. Pathol.* 2016; 154 (1): 3–8. DOI: 10.1016/j.jcpa.2015.10.180.
52. Keller D. L., Steinberg H., Sladky K. K. Disseminated histoplasmosis in a Bengal tiger (*Panthera tigris*). *J. Zoo. Wildl. Med.* 2011; 42 (4): 727–731. DOI: 10.1638/2010-0206.1.
53. Tabakaeva T. V., Klimovich A. A., Tsybulsky A. V., Tabakaev A. V., Shchelkanov M. Yu. Retroviral infections of cats in Vladivostok, Russia. *The 2nd International Conference on Northeast Asia Biodiversity (August 27–31, 2019): Abstract Gather*. Baishan, China; 2019; 30. Режим доступа: <https://www.biosoil.ru/files/publications/00018494.pdf>.

REFERENCES

- Hotta T. Clonality in hematopoietic disorders. *Int. J. Hematol.* 1997; 66 (4): 403–412. DOI: 10.1016/s0925-5710(97)00092-3.
- Smirnova S. Yu., Sidorova Yu. V., Ryzhikova N. V., Sychevskaya K. A., Parovichnikova E. N., Sudarikov A. B. Evolution of tumor clones in adult acute lymphoblastic leukemia. *Acta Naturae*. 2016; 8 (4): 100–109. DOI: 10.32607/20758251-2016-8-4-100-109.
- Roug I. K., McCartney L. B. Metastatic non-Hodgkin lymphoma presenting as low back pain and radiculopathy: a case report. *J. Chiropr. Med.* 2012; 11 (3): 202–206. DOI: 10.1016/j.jcm.2012.05.008.
- Moskvina T. V., Shchelkanov M. Yu., Tsybulsky A. V. FeLV-infection: problems and prospects of vaccine prevention and interferon-therapy of feline leukemia. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021; 11 (4): 624–634. DOI: 10.15789/2220-7619-FPA-882. (in Russ.)
- Guidance on Virology. Human and Animal Viruses and Viral Infections. Ed. by D. K. Lvov. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2013; 1200 p. (in Russ.)

6. Tsybulsky A., Tabakaeva T., Klimovich A., Shchelkanov M., Kostetsky E., Aliev M., Degtyarenko A. Interferon status and expression of *p53* and *gad-45g* genes in leukaemogenic FeLV infection in domestic cats. *Adv. Anim. Vet. Sci.* 2022; 10 (3): 565–572. DOI: 10.17582/journal.aavs/2022/10.3.565.572.
7. Shchelkanov M. Yu., Yarygina M. V., Galkina I. V., Kiku P. F. The dialectic approach to biomedical ethics as a foundation of its implementation in actual social cultural traditions. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine.* 2019; 27 (4): 414–417. DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-4-414-417. (in Russ.)
8. Shchelkanov M. Yu., Galkina I. V., Aramilev S. A., Surovyi A. L., Fomenko P. V., Zhuravlev Yu. N. Far Eastern bank of biological materials from big cats (*Pantherinae*) as an improvement tool of the practice of enforcement of Articles 226.1 and 258.1 of the Criminal Code of the Russian Federation. *Russian Journal of Criminology.* 2017; 11 (1): 146–153. DOI: 10.17150/2500-4255.2017.11(1).146-153. (in Russ.)
9. Szilasi A., Dénes L., Balka G. Feline leukemia virus (FeLV): literature review. *Magyar Állatorvosok Lapja.* 2018; 140 (8): 457–472. (in Hungarian)
10. Weiss A. T., Klopfeisch R., Gruber A. D. Prevalence of feline leukaemia provirus DNA in feline lymphomas. *J. Feline Med. Surg.* 2010; 12 (12): 929–935. DOI: 10.1016/j.jfms.2010.07.006.
11. Brown M. A., Cunningham M. W., Roca A. L., Troyer J. L., Johnson W. E., O'Brien S. J. Genetic characterization of feline leukemia virus from Florida panthers. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14 (2): 252–259. DOI: 10.3201/eid1402.070981.
12. Filoni C., Helfer-Hungerbuehler A. K., Catão-Dias J. L., Marques M. C., Torres L. N., Reinacher M., Hofmann-Lehmann R. Putative progressive and abortive feline leukemia virus infection outcomes in captive jaguarundi (*Puma yagouaroundi*). *Virol. J.* 2017; 14 (1): 226. DOI: 10.1186/s12985-017-0889-z.
13. Shchelkanov M. Yu., Soinov L. A., Zalunin V. V., Gumennyi D. A., Yudin A. N., Natan A. A., et al. One-parameter discrete model of the genetic diversity. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 1998; 15 (5): 887–894. DOI: 10.1080/07391102.1998.10508210.
14. Shchelkanov M. Yu., Yudin A. N., Antonov A. V., Soinov L. A., Zalunin V. V., Vedenov A. A., Karamov E. V. Variability analysis of HIV-1 gp120 V3 region: II. Hierarchy of taxons. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 1997; 15 (2): 231–241. DOI: 10.1080/07391102.1997.10508188.
15. Harrison T. M., McKnight C. A., Sikarskie J. G., Kitchell B. E., Garner M. M., Raymond J. T., et al. Malignant lymphoma in African lions (*Panthera leo*). *Vet. Pathol.* 2010; 47 (5): 952–957. DOI: 10.1177/0300985810375054.
16. Shchelkanov M. Yu., Soinov L. A., Yudin A. N., Denisov M. V., Slavsky A. A., Petrenko M. S., Vedenov A. A. Stochastic properties of one-parameter discrete model of genetic diversity in the unique random parameter case. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 1999; 17 (3): 597–605. DOI: 10.1080/07391102.1999.10508389.
17. Bolin L. L., Levy L. S. Viral determinants of FeLV infection and pathogenesis: lessons learned from analysis of a natural cohort. *Viruses.* 2011; 3 (9): 1681–1698. DOI: 10.3390/v3091681.
18. Anderson M. M., Lauring A. S., Robertson S., Dirks C., Overbaugh J. Feline Pit2 functions as a receptor for subgroup B feline leukemia viruses. *J. Virol.* 2001; 75 (22): 10563–10572. DOI: 10.1128/JVI.75.22.10563-10572.2001.
19. Mendoza R., Anderson M. M., Overbaugh J. A putative thiamine transport protein is a receptor for feline leukemia virus subgroup A. *J. Virol.* 2006; 80 (7): 3378–3385. DOI: 10.1128/JVI.80.7.3378-3385.2006.
20. Phipps A. J., Chen H., Hayes K. A., Roy-Burman P., Mathes L. E. Differential pathogenicity of two feline leukemia virus subgroup A molecular clones, pFRA and pF6A. *J. Virol.* 2000; 74 (13): 5796–5801. DOI: 10.1128/jvi.74.13.5796-5801.2000.
21. Vobis M., D'Haese J., Mehlhorn H., Mencke N. Evidence of horizontal transmission of feline leukemia virus by the cat flea (*Ctenocephalides felis*). *Parasitol. Res.* 2003; 91 (6): 467–470. DOI: 10.1007/s00436-003-0949-8.
22. Cunningham M. W., Brown M. A., Shindle D. B., Terrell S. P., Hayes K. A., Ferree B. C., et al. Epizootiology and management of feline leukemia virus in the Florida puma. *J. Wildl. Dis.* 2008; 44 (3): 537–552. DOI: 10.7589/0090-3558-44.3.537.
23. Guimaraes A. M., Brandão P. E., de Moraes W., Cubas Z. S., Santos L. C., Villarreal L. Y., et al. Survey of feline leukemia virus and feline coronaviruses in captive neotropical wild felids from Southern Brazil. *J. Zoo Wildl. Med.* 2009; 40 (2): 360–364. DOI: 10.1638/2008-0067.1.
24. Sleeman J. M., Keane J. M., Johnson J. S., Brown R. J., Woude S. V. Feline leukemia virus in a captive bobcat. *J. Wildl. Dis.* 2001; 37 (1): 194–200. DOI: 10.7589/0090-3558-37.1.194.
25. Leutenegger C. M., Hofmann-Lehmann R., Riols C., Liberek M., Worel G., Lups P., et al. Viral infections in free-living populations of the European wildcat. *J. Wildl. Dis.* 1999; 35 (4): 678–686. DOI: 10.7589/0090-3558-35.4.678.
26. Tangsudjai S., Malidang S., Phonarknguen R., Boonyarittichaikit R., Pattanarangsarn R., Buddhirongawatr R., Chaichoun K. Feline leukemia virus (FeLV) in captive wild felids in Thailand during 2004–2005. *J. Appl. Anim. Sci.* 2010; 3 (1–3): 25–31.
27. Moskvina T., Klimovich A., Stenkova A., Tsybulsky A., Tabakaev A., Shchelkanov M. The prevalence of FeLV and FIV infection in cats and hematological changes and clinical signs in FeLV/FIV infected cats from Vladivostok, Russia. *Adv. Anim. Vet. Sci.* 2019; 7 (7): 570–573. DOI: 10.17582/journal.aavs/2019/7.7.570.573.
28. Weiss R. A. The discovery of endogenous retroviruses. *Retrovirology.* 2006; 3: 67. DOI: 10.1186/1742-4690-3-67.
29. Levy J. K., Burling A. Feline leukemia virus and related diseases in cats – overview. *Generalized Conditions. MSD Veterinary Manual.* 2018; 9 p.
30. Hisasue M., Nagashima N., Nishigaki K., Fukuzawa I., Ura S., Katae H., et al. Myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia in cats infected with feline leukemia virus clone33 containing a unique long terminal repeat. *Int. J. Cancer.* 2009; 124 (5): 1133–1141. DOI: 10.1002/ijc.24050.
31. Marker L., Munson L., Basson P. A., Quackenbush S. Multicentric T-cell lymphoma associated with feline leukemia virus infection in a captive Namibian cheetah (*Acinonyx jubatus*). *J. Wildl. Dis.* 2003; 39 (3): 690–695. DOI: 10.7589/0090-3558-39.3.690.
32. Neil J. C., Fulton R., Rigby M., Stewart M. Feline leukaemia virus: generation of pathogenic and oncogenic variants. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1991; 171: 67–93. DOI: 10.1007/978-3-642-76524-7_4.
33. Jarrett O. Pathogenicity of feline leukemia virus is commonly associated with variant viruses. *Leukemia.* 1992; 6 (Suppl 3): 1535–1545. PMID: 1318467.
34. Rojko J. L., Kociba G. J. Pathogenesis of infection by the feline leukemia virus. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1991; 199 (10): 1305–1310. PMID: 1666072.
35. Hartmann K. Efficacy of antiviral chemotherapy for retrovirus-infected cats: What does the current literature tell us? *J. Feline Med. Surg.* 2015; 17 (11): 925–939. DOI: 10.1177/1098612X15610676.
36. 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; 22 (7): 798–805. DOI: 10.1128/CVI.00034-15.
37. 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; 73 (7): 1811–1818. DOI: 10.1099/0022-1317-73-7-1811.
38. Pikunov D. G., Miquelle D. G., Abramov V. K., Nikolaev I. G., Seredkin I. V., Murzin A. A., Korkishko V. G. A survey of Far Eastern leopard (*Panthera pardus orientalis*) and Amur tiger (*Panthera tigris altaica*) populations in southwest Primorski Krai, Russian Far East (February 2003). Vladivostok; 2003. 66 p. Available at: https://www.save-leopard.ru/_Id/0/61_7_-download.pdf. (in Russ.)
39. Seryodkin I. V., Goodrich D. M., Lewis D., Miquelle D. G., Esaulova N. V., Konyaev S. V., et al. Infectious and endoparasitic diseases of the Amur tiger. *Bulletin of KrasGAU.* 2015; 12: 185–191. eLIBRARY ID: 25054295. (in Russ.)
40. Gilbert M., Miquelle D. G., Goodrich J. M., Reeve R., Cleveland S., Matthews L., Joly D. O. Estimating the potential impact of canine distemper virus on the Amur tiger population (*Panthera tigris altaica*) in Russia. *PLoS One.* 2014; 9 (10): e110811. DOI: 10.1371/journal.pone.0110811.
41. Lyubchenko E. N., Korotkova I. P., Ivanchuk G. B., Kukhareno N. C. Pathomorphological changes in organs under alimentary dystrophy of wild feline of the Far East. *Far Eastern Agrarian Bulletin.* 2019; 1 (49): 66–72. DOI: 10.24411/1999-6837-2019-11010. (in Russ.)
42. Jung I., Kim Y. S., Jee H., Sohn S. Y., Yoo H. S., Kim D. Y., et al. Feline panleukopenia virus infection in a Siberian tiger (*Panthera tigris altaica*). *J. Vet. Clin.* 2009; 26 (5): 504–507.
43. Lewis J., Tomlinson A., Gilbert M., Alshinetski M., Arzhanova T., Goncharuk M., et al. Assessing the health risks of reintroduction: The example of the Amur leopard, *Panthera pardus orientalis*. *Transbound. Emerg. Dis.* 2020; 67 (3): 1177–1188. DOI: 10.1111/tbed.13449.
44. Moskvina T. V., Schelkanov M. Yu., Begun M. A. Endoparasites of the Siberian tiger (*Panthera tigris altaica*). *Integrative Zoology.* 2018; 13 (5): 507–516. DOI: 10.1111/1749-4877.12342.
45. Voronova A. N., Vainutis K. S., Tabakaeva T. V., Sapotsky M. V., Kakareka N. N., Volkov Y. G., et al. Molecular identification of the trematode *P. ichunensis* stat. n. from lungs of siberian tigers justified reappraisal of *Paragonimus westermani* species complex. *J. Parasit. Dis.* 2022; 46 (3): 744–753. DOI: 10.1007/s12639-022-01481-7.
46. Lyubchenko E. N., Korotkova I. P., Fomenko P. V. Lymphoma of the Amur tigris. *Aktual'nye voprosy i innovatsionnye tekhnologii v veterinarnoi meditsine, zhivotnovodstve i prirodookhrannom komplekse: materialy Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, posvyashchennoi 40-letnemu yubileyu so dnya obrazovaniya veterinarnogo fakul'teta (6–8 noyabrya 2019 g.). Ch. 1 = Current aspects and innovative technologies in veterinary*

field, animal farming industry and environmental field. *Proceedings of the International Scientific and Practical Conference devoted to the 40th Anniversary of the Veterinary Faculty establishment (November 6–8, 2019). Part 1.* Ussuriysk: FSBEI HE Primorskaya SAA; 2019; 177–180. eLIBRARY ID: 42374757. (in Russ.)

47. Reyes M. F., Barrios E. R., Favila M. J. B., Moralde K. I. A., Flores M. L. S. Prevalence of feline immunodeficiency virus, feline leukemia virus and *Toxoplasma gondii* in captive tigers (*Panthera tigris*) in a wildlife facility in the Philippines. *Philipp. J. Vet. Anim. Sci.* 2017; 43 (1): 38–43.

48. Huang S., Li X., Guo L., You D., Xie W., Xu H., et al. Prevalence of four viruses in captive Siberian tigers from Northeastern China. *Transbound. Emerg. Dis.* 2022; 69 (5): e1434–e1444. DOI: 10.1111/tbed.14475.

49. Liu E., Ma L., Huang S., You D., Guo L., Li X., et al. The first feline immunodeficiency virus from Siberian tigers (*Panthera tigris altaica*) in Northeastern China. *Arch. Virol.* 2022; 167 (2): 545–551. DOI: 10.1007/s00705-022-05370-5.

50. De la Cruz-Hernández N. I., Merino-Charres J. O., Salinas-Navarrete E. M., Monreal Garcia A. E., Martinez Burnes J., Rangel Lucio J. A. R., Vene-

gas-Barrera C. Amyloidosis associated with feline leukemia virus in a white bengal tiger (*Panthera tigris tigris*). *Thai. J. Vet. Med.* 2016; 46 (4): 679–683.

51. Rolim V. M., Casagrande R. A., Wouters A. T., Driemeier D., Pavarni S. P. Myocarditis caused by feline immunodeficiency virus in five cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Comp. Pathol.* 2016; 154 (1): 3–8. DOI: 10.1016/j.jcpa.2015.10.180.

52. Keller D. L., Steinberg H., Sladky K. K. Disseminated histoplasmosis in a Bengal tiger (*Panthera tigris*). *J. Zoo. Wildl. Med.* 2011; 42 (4): 727–731. DOI: 10.1638/2010-0206.1.

53. Tabakaeva T. V., Klimovich A. A., Tsybul'sky A. V., Tabakaev A. V., Shchelkanov M. Yu. Retroviral infections of cats in Vladivostok, Russia. *The 2nd International Conference on Northeast Asia Biodiversity (August 27–31, 2019): Abstract Gather.* Baishan, China; 2019; 30. Available at: <https://www.biosoil.ru/files/publications/00018494.pdf>.

Поступила в редакцию / Received 28.10.2022

Поступила после рецензирования / Revised 07.12.2022

Принята к публикации / Accepted 16.01.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Табакеева Татьяна Владимировна, научный сотрудник лаборатории эктопаразитологии, ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, г. Владивосток, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-9517-7495>, e-mail: rabchan1992@gmail.com.

Цыбульский Александр Васильевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры биохимии, микробиологии и биотехнологии, Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-5408-1454>, e-mail: avt_botech@mail.ru.

Баранчугова Ксения Александровна, аспирант, ветеринарный врач, Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-3617-9711>, e-mail: baranchugovaka@dvfu.ru.

Галкина Ирина Вячеславовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экологии микроорганизмов, Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-7899-555X>, e-mail: galkina333@mail.ru.

Щелканов Михаил Юрьевич, доктор биологических наук, директор ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, г. Владивосток, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-8610-7623>, e-mail: adorob@mail.ru.

Tatyana V. Tabakaeva, Researcher, Laboratory of Ectoparasitology, Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9517-7495>, e-mail: rabchan1992@gmail.com.

Alexander V. Tsybul'sky, Candidate of Science (Medicine), Associate Professor, Department of Biochemistry, Microbiology and Biotechnology, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5408-1454>, e-mail: avt_botech@mail.ru.

Ksenya A. Baranchugova, Post-Graduate Student, Veterinarian, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3617-9711>, e-mail: baranchugovaka@dvfu.ru.

Irina V. Galkina, Candidate of Science (Medicine), Leading Researcher, Laboratory for Microorganism Ecology, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7899-555X>, e-mail: galkina333@mail.ru.

Mikhail Yu. Shchelkanov, Doctor of Science (Biology), Director, Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8610-7623>, e-mail: adorob@mail.ru.