

УДК 616-006-085.277.3:578.7:615.03
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-4-158-168>

Клинические исследования онколитических вирусов

Головинов И.В.¹, Гончарова А.С.¹, Шульга А.А.¹, Власов С.Н.², Димитриади С.Н.¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63

² Ростовский государственный медицинский университет (РостГМУ)
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

РЕЗЮМЕ

Онколитические вирусы (ОВ) – это новый класс таргетных противоопухолевых препаратов, обладающих уникальными механизмами действия. Эволюция в области виротерапии прошла от использования штаммов, пассированных *in vitro* (первое поколение), к генно-инженерным вирусам с повышенной селективностью (второе поколение) и, в конечном итоге, к рекомбинантным ОВ, экспрессирующим трансгены (третье поколение).

Цель обзора заключалась в проведении анализа и обобщении данных о текущей ситуации в клинических исследованиях ОВ.

Поиск в PubMed за период с 1997 по 2024 г. выявил 182 статьи, из которых 154 предоставили данные о 4 850 пациентах. Согласно публикациям, аденовирус ($n = 44$) является наиболее распространенным ОВ в клинических исследованиях, причем более двух третей ($n = 108$) использовали модифицированные или рекомбинантные вирусные основы с наиболее частым трансгеном в виде гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF; $n = 40$). Среди опухолей в большинстве случаев исследовались меланома ($n = 1\,997$) и рак желудочно-кишечного тракта (ЖКТ; $n = 916$) с использованием преимущественно монотерапии ОВ через внутриопухолевое ($n = 3\,003$) или внутривенное ($n = 1\,318$) введение. Часто встречающаяся комбинация включала химиотерапию ($n = 54$).

Нежелательными явлениями, связанными с лечением ОВ, были конституциональные симптомы низкой степени тяжести и местные реакции в месте инъекции. Часто проводили измерения выделения вируса, однако во многих исследованиях ограничивались анализом крови и опухолевой ткани, применяя только полимеразную цепную реакцию. Несмотря на то, что в большинстве работ сообщали о титрах противовирусных антител ($n = 101$), лишь в некоторых были отмечены вирусспецифические Т-клеточные ответы ($n = 23$). Объективные ответы (ORR, objective response rate) были зафиксированы у 458 (9,4%) пациентов, а контроль заболевания достигался у 1 141 (23,5%) больного, хотя стандартные критерии отчетности использовались лишь в 60,4% случаев.

Эти данные дают представление о текущем состоянии клинических исследований ОВ и выявляют потенциальные области, требующие дальнейшего изучения для более четкого определения роли ОВ в лечении рака.

Ключевые слова: онколитический вирус, иммунотерапия, виротерапия, клинические исследования, клинические испытания

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Головинов И.В., Гончарова А.С., Шульга А.А., Власов С.Н., Димитриади С.Н. Клинические исследования онколитических вирусов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(4):158–168. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-4-158-168>.

Clinical trials on oncolytic viruses

Golovinov I.V.¹, Goncharova A.S.¹, Shulga A.A.¹, Vlasov S.N.², Dimitriadi S.N.¹

¹ National Medical Research Center for Oncology
63, 14 Liniya Str., Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation

² Rostov State Medical University
29, Nakhichevanskiy Av., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation

ABSTRACT

Oncolytic viruses (OVs) are a new class of targeted anticancer drugs with unique mechanisms of action. Oncolytic virotherapy has evolved from the use of in vitro-passaged strains (first generation) to genetically engineered viruses with increased selectivity (second generation) and, ultimately, to recombinant OVs expressing a transgene (third generation).

The aim of the review was to analyze and summarize data on the current state of clinical research on OVs.

A PubMed search identified 182 articles from 1997 to 2024 with 154 studies reporting data on 4,850 patients. We found that adenovirus ($n = 44$) is the most common OV in clinical trials with more than two-thirds ($n = 108$) using modified or recombinant viral backbones, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF; $n = 40$) was the most common transgene. The most common tumors targeted were melanoma ($n = 1,997$) and gastrointestinal (GI; $n = 916$) cancers with the most common monotherapy received by intratumoral ($n = 3,003$) or intravenous ($n = 1,318$) delivery routes. The most common combination included chemotherapy ($n = 54$).

Treatment-related adverse events included low-grade constitutional symptoms and local injection site reactions. Measurements of virus shedding were frequently performed, but many studies were limited to blood and tumor tissue analysis, using only polymerase chain reaction (PCR). Although most studies reported antiviral antibody titers ($n = 101$), only a few reported virus-specific T-cell responses ($n = 23$). Objective responses were recorded in 458 (9.4%) patients and disease control was achieved in 1,141 (23.5%) patients, although standard reporting criteria were used in only 60.4% of cases.

These data provide an insight into the current state of clinical research on OVs and highlight potential areas requiring further investigation to better define the role of OVs in cancer treatment.

Keywords: oncolytic virus, immunotherapy, virotherapy, clinical research, clinical trials

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Golovinov I.V., Goncharova A.S., Shulga A.A., Vlasov S.N., Dimitriadi S.N. Clinical trials on oncolytic viruses. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(4):158–168. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-4-158-168>.

ВВЕДЕНИЕ

В области лечения рака постоянно развиваются новые терапевтические стратегии для борьбы со сложной и гетерогенной природой этого серьезного заболевания [1, 2]. Среди инновационных подходов, набирающих популярность, – онколитическая вирусная терапия. Это новое направление, которое использует потенциал вирусов избирательно воздействовать и уничтожать опухолевые клетки, сохраняя при этом здоровые ткани. Данный метод лечения представляет собой многообещающую стратегию в борьбе с раком, демонстрируя многогранные механизмы, которые вызывают прямой лизис опухоли,

стимулируют противоопухолевые иммунные реакции и повышают эффективность традиционных методов лечения [3–5].

Онколитическая вирусная терапия основана на использовании естественных или модифицированных рекомбинантных вирусов, сконструированных с помощью генно-инженерных методов, для инфицирования, репликации и уничтожения злокачественных клеток. Эти вирусы разработаны таким образом, чтобы использовать уязвимости и генетические аномалии, характерные для опухолевых клеток, и уничтожать их, минуя здоровые ткани. Избирательность действия этих вирусов в отношении опухолевых клеток часто достигается путем различных генетиче-

ских модификаций, которые делают их неспособными к репликации в здоровых тканях, что повышает их безопасность для клинического применения [6].

Перед исследованиями на людях селективность, цитотоксичность, биораспределение и репликацию вируса можно изучить на клеточных линиях *in vitro* и на моделях животных [7, 8]. Результаты животных моделей могут в определенной степени предсказать реакцию у пациентов [9].

За последние десятилетия изучение онколитической вирусной терапии перешло от доклинических исследований к многочисленным клиническим испытаниям, что говорит о переходе от теоретических размышлений к конкретному терапевтическому потенциалу. В настоящее время, по данным сайта Clinicaltrials.gov, проводится 107 клинических исследований, из которых 89 находятся на стадии набора участников. Эти клинические испытания включают различные типы рака и многочисленные онколитические вирусы (ОВ) с разнообразными механизмами действия и стратегиями доставки. Результаты этих исследований играют важную роль в понимании безопасности, эффективности и проблем, связанных с применением онколитической вирусной терапии как жизнеспособного метода лечения рака [10, 11].

Цель исследования: обзор текущей ситуации в клинических исследованиях онколитической вирусной терапии.

МЕТОДЫ ПОИСКА ЛИТЕРАТУРЫ

Был проведен систематический литературный поиск с использованием базы данных PubMed по ключевым словам *oncolytic virus* и *oncolytic viruses*. Поиск был ограничен клиническими и рандомизированными клиническими исследованиями. С использованием этих критериев было идентифицировано и отобрано для изучения 182 статьи. Из них 154 содержали оригинальные отчеты о данных клинических испытаний с использованием ОВ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Онколитические вирусы в клинических исследованиях

При проведении литературного поиска было выявлено 154 клинических исследования, охватывающих период с 1997 по 2024 г., в которых сообщалось о применении ОВ. В этих исследованиях принимали участие 4 850 пациентов с различными формами злокачественных новообразований (таблица). Большинство исследований относились к фазе I ($n = 86$; 55,8%), что свидетельствует о новизне метода онколитической вирографии и может указывать на то, что отрицательные результаты исследований

на более поздних стадиях могли быть не опубликованы, что тем самым упускает возможность более полного понимания эффективности лечения ОВ у пациентов больных раком.

Также было отмечено 15 (9,7%) исследований фазы I/II, 28 (18,2%) исследований фазы II, а 20 (13,0%) клинических исследований не были четко классифицированы, но в основном представляли собой исследования ранней фазы или первые клинические исследования на людях. Исследования фазы III ($n = 5$) составили примерно 3% от общего числа исследований. Однако даже если препарат переходит на III фазу клинических испытаний, существует риск неудачи. Например, 2 августа 2019 г. Labiotech сообщил о завершении III фазы клинического исследования Реха-Вес (JX-594), генетически модифицированного вируса коровьей оспы, экспрессирующего *GM-CSF*, а также лишённого гена тимидинкиназы, для лечения рака печени, ожидавшего завершения в 2020 г. Промежуточный анализ показал, что, хотя эффективность Реха-Вес в сочетании с сорафенибом была выше, чем при монотерапии сорафенибом, вероятность продления выживаемости пациентов оказалась низкой. Поэтому исследование было признано неудачным и досрочно прекращено [12]. Таким образом, основное внимание в текущей литературе сосредоточено на клинических исследованиях ранней фазы.

Таблица

Характеристики пациентов в клинических исследованиях ОВ	
Характеристика	<i>n</i>
<i>Локализация опухоли</i>	
Мозг	377
Молочная железа	156
Желудочно-кишечный тракт	916
Мочеполовая система	245
Гинекологические опухоли	219
Голова и шея	198
Легкие	297
Меланома	1 997
Саркома	148
Другие солидные опухоли	204
Гематологические опухоли	93
<i>Способ доставки</i>	
Внутриопухолевый	3 003
Внутривенный	1 318
Несколько	122
Другой	407
<i>Фаза исследования</i>	
I	1 793
I/II	345
II	1 317
III	932
Не указана	463

Множество ДНК- и РНК-вирусов может служить в качестве ОВ. В большинстве клинических исследований, включенных в обзор, применялись ДНК-вирусы, что отражает преимущество их более крупного и стабильного генома, упрощающее генную инженерию и

добавление нескольких трансгенов (рис.) [13]. Наиболее распространенными вирусами были аденовирус ($n = 44$; 28,6%), за которым следовали вирус простого герпеса первого типа (ВПГ-1; $n = 37$; 24,0%), реовирус ($n = 25$; 16,2%) и поксвирусы ($n = 18$; 11,7%).

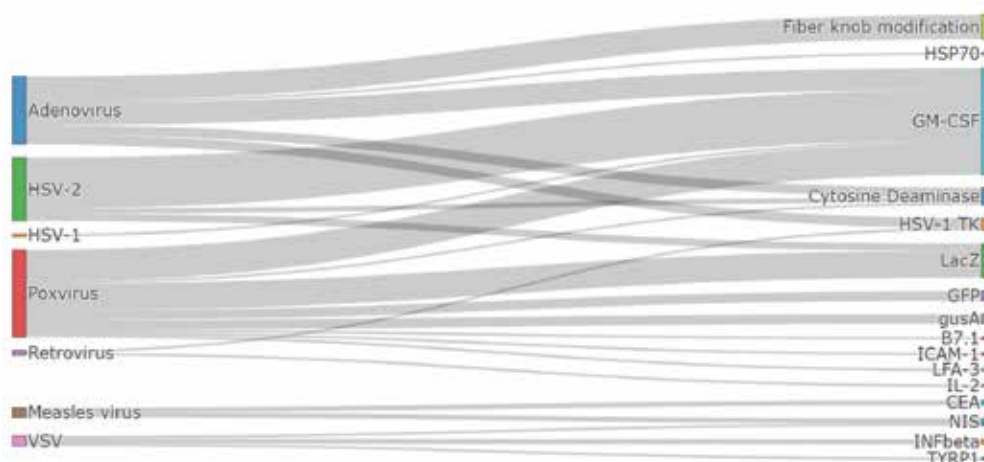


Рисунок. Трансгены, используемые в качестве полезной нагрузки для онколитических вирусов

Кроме того, было проведено еще шесть исследований (3,9%), в которых использовался вирус Коксаки, по пять исследований (3,2%) с применением вируса болезни Ньюкасла и вируса кори, а также четыре исследования (2,6%) с использованием парвовируса. Некоторые клинические исследования упоминали другие вирусы, такие как вирус долины Сенека, вирус Сендай, вирус везикулярного стоматита (ВВС), вирус простого герпеса второго типа (ВПГ-2), ретровирус и химеру риновируса и полиовируса. Однако ни в одном из опубликованных исследований не использовалось более одного типа ОВ.

Существует проблема инсерционного мутагенеза – интеграции экзогенной последовательности ДНК вируса в геном организма-хозяина [14]. Это явление может быть безвредным, однако также может привести к трансформации клеток-хозяев и даже вызвать онкогенез. Риск инсерционного мутагенеза зависит от характеристик вируса. Например, РНК-вирусы без фазы ДНК, а также вирусы, реплицирующиеся в цитозоле, не представляют в этом отношении никакого риска. Безопасными в этом плане считается ряд вирусов, таких как эховирусы, вирус коровьей оспы, вирус Коксаки и вирус болезни Ньюкасла. Несмотря на то что ВПГ-1 реплицируется в ядре, было показано, что он не вызывает инсерционного мутагенеза [15]. Векторы аденовируса 5-го типа также безопасны благодаря эписомальной природе ДНК [16].

Однако ретровирусы и лентивирусы печально известны своей способностью внедряться в геном клетки-хозяина. Хотя ретровирус представляет со-

бой вирус с одноцепочечной РНК, попав в цитоплазму клетки, геномная РНК превращается в провирусную двухцепочечную ДНК, которая впоследствии транслоцируется в ядро. Несмотря на то, что ретровирусы и лентивирусы являются довольно популярными векторами для генной терапии, риск генотоксичности по-прежнему преобладает [17]. Поэтому перед началом исследований по разработке вируса важно тщательно изучить его происхождение.

Примерно в одной трети клинических исследований ($n = 46$) использовался вирус дикого типа, тогда как в двух третях исследований ($n = 108$) применялись генетически модифицированные вирусы. Модификации заключались в основном в удалении несущественных вирусных генов для стимулирования избирательной репликации в опухолевых клетках и ослабления вирусной патогенности. В 69 клинических испытаниях генетические модификации также включали экспрессию одного или нескольких трансгенов с использованием 101 рекомбинантного гена (см. рис.). Наиболее распространенный трансген – *GM-CSF* ($n = 40$; 26,2%), который стимулирует пролиферацию, дифференцировку и миграцию макрофагов и дендритных клеток, что способствует генерации адаптивных иммунных реакций путем содействия перекрестному представлению опухолевых антигенов [18].

Следующими наиболее часто экспрессируемыми трансгенами были гены, используемые для селекции рекомбинантных вирусов и их идентификации после заражения хозяина: *LacZ* ($n = 16$), который кодиру-

ет бактериальную β -галактозидазу, и *GUSB* ($n = 4$), кодирующий β -глюкуронидазу. Было использовано также по семь вирусов, кодирующих гены ферментов-пролекарств, таких как цитозиндезаминаза ($n = 7$) и тимидинкиназа ВПГ-1 ($n = 7$), которые преобразуют нетоксичное пролекарство в цитотоксичное средство. Другие трансгены включали гены, усиливающие иммунитет, такие как интерлейкин-2 (*IL-2*; $n = 1$), интерферон-бета (*IFN β* ; $n = 2$), ген антигена 3, ассоциированного с функцией лимфоцитов (*LFA-3*; $n = 1$), ген костимулирующей молекулы *B7.1* ($n = 1$) и ген молекулы межклеточной адгезии 1 (*ICAM-1*; $n = 1$).

Кроме того, в одном исследовании использовались трансгены, кодирующие белок теплового шока 70 (*HSP70*), в двух исследованиях – ген карциноэмбрионального антигена (*CEA*), который позволяет контролировать репликацию вируса путем измерения *CEA* в крови, в трех исследованиях – симпортер йодида натрия (*NIS*), который использовался для визуализации биораспределения и репликации вируса с использованием КТ и повышения чувствительности клеток к лучевой терапии, и ген белка, связанного с тиразинкиназой 1 (*TYRPI*). Наконец, в 10 исследованиях использовались аденовирусы, экспрессирующие модифицированные волокна типа 5, предназначенные для усиления проникновения вирусных клеток [19].

Выбор наилучшего вируса и подходящих трансгенов должен опираться на дальнейший биологический анализ опухолевых клеток, факторов, присутствующих организму-хозяину, а также механизмов, способствующих активации Th1 и CD8⁺ эффекторных иммунных ответов у Т-клеток. Исследования показали, что внутриклеточные сенсоры, вроде комплекса cGAS-STING и Toll-подобных рецепторов, играют решающую роль в индукции врожденного иммунитета опухолевыми клетками [20]. Интересно, что эти же сенсоры используются для распознавания ДНК- и РНК-вирусов, а статус этих внутриклеточных сенсоров при раке точно не определен [21].

ТИПЫ ОПУХОЛЕЙ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Клинические исследования ОВ охватывают широкий спектр опухолей, сфокусированных на большом числе пациентов больных раком (см. таблицу). В основном наиболее изучаемыми опухолями являются меланома и рак желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Исследования на пациентах с меланомой составляют 50 клинических испытаний с наибольшим числом пациентов ($n = 1\,997$), что объясняется относительной доступностью опухолей для местных

инъекций. Таким примером является клиническое исследование III фазы T-VEC, генетически модифицированного ВПГ-1, экспрессирующего *GM-CSF*, в котором участвовали 436 пациентов с меланомой [22]. С раком ЖКТ было связано 106 клинических исследований, в которых участвовали 916 пациентов. В таблице представлены различные локализации опухолей, на которые направлены клинические исследования, включая опухоли мочевого пузыря ($n = 43$), рак молочной железы и гинекологический рак ($n = 48$), саркомы ($n = 27$) и рак головы и шеи ($n = 23$).

По количеству пациентов, включенных в клинические исследования, наиболее распространенной была меланома, за ней следовали рак ЖКТ ($n = 916$; 18,9%), опухоли головного мозга ($n = 377$; 7,8%), рак легких ($n = 297$; 6,1%), рак мочевого пузыря ($n = 245$; 5,1%), гинекологический рак ($n = 219$; 7,7%), рак головы и шеи ($n = 198$; 4,1%) и рак молочной железы ($n = 156$; 3,2%). Также в исследование было включено 204 (4,2%) пациента с солидными опухолями, которые не были определены иным образом, а также 93 (1,9%) пациента с различными гематологическими злокачественными новообразованиями.

КОМБИНАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ

Из 154 рассмотренных исследований в 94 (61,0%) клинических исследованиях использовалась монотерапия ОВ, в то время как в 60 (39,0%) она применялась в сочетании по крайней мере с одним другим лечением или противоопухолевым препаратом. Среди комбинаций наиболее распространенными препаратами были цитотоксические химиотерапевтические агенты ($n = 54$; 35,1%) и ингибиторы контрольных иммунных точек ($n = 16$; 10,4%).

Другие методы, использованные в комбинированных исследованиях ОВ, включали лучевую терапию ($n = 9$; 5,8%), пролекарства химиотерапии ($n = 8$; 5,2%), ингибиторы тирозинкиназы ($n = 2$; 1,3%) и иммуномодулирующие факторы ($n = 1$; 0,6%). Среди наиболее распространенных химиотерапевтических препаратов были паклитаксел ($n = 9$) и циклофосфамид ($n = 8$), последний из которых применялся в качестве предварительной химиотерапии для стимулирования противоопухолевого иммунного ответа. Кроме того, гемцитабин использовался в шести исследованиях. Два исследования не давали ясного представления о типе химиотерапии. В восьми исследованиях ОВ сочетались с пролекарствами, включая четыре исследования с 5-фторцитозином, предшественником 5-фторурацила, три исследования с ганцикловиром и одно исследование с валганцикловиром.

Шестнадцать исследований сообщали о комбинации ОВ и ингибиторов иммунных контрольных точек. В пяти исследованиях использовались ипилимумаб и пембролизумаб. Два исследования оценивали комбинацию с бевацизумабом и по одному исследованию с ниволумабом, дурвалумабом, пукотенлимабом и тремелиумабом. Были также два исследования, в которых сообщалось о комбинации ОВ и ингибиторов тирозинкиназы – бортезомиба и эрлотиниба. В одном исследовании использовалась комбинация с интерлейкином-2.

Учитывая разнообразие солидных опухолей и их гетерогенность, можно предположить, что сочетание ОВ с другими методами лечения может максимизировать их эффективность. При разработке комбинированной терапии важно учитывать взаимодействие препаратов и последовательность их применения для минимизации возможных антагонистических эффектов. Химиотерапия может ингибировать синтез ДНК, митоз и деление клеток, а также вызывать повреждение ДНК. ОВ реплицируются в опухолевых клетках и способствуют индукции повреждений ДНК. Следовательно, комбинация ОВ с химиотерапией может синергически усилить противоопухолевый эффект [23, 24]. Комбинированная терапия, включающая ОВ и ингибиторы контрольных точек, представляет собой привлекательный подход. Онколитический вирус может привлекать проникающие в опухоль лимфоциты и стимулировать высвобождение опухолевых антигенов, сигналов опасности и провоспалительных цитокинов, что дополнительно увеличивает рекрутирование Т-клеток и способствует активации иммунных клеток. Вирусная инфекция также может увеличить экспрессию CTLA-4, PD-1 и других молекул иммунных контрольных точек, которые обычно блокируют активацию Т-клеток [25–27]. Комбинация лучевой терапии и ОВ также оказывает синергетический эффект на лечение опухоли [28].

В дополнение к текущим исследованиям, комбинирующим ОВ с ингибиторами контрольных точек, разрабатываются вирусы, способные производить собственные антитела. Например, для лечения глиобластомы разработан ВПГ-1, способный экспрессировать антитела к PD-1 [29]. Хотя пока эта конструкция была протестирована только на мышиных моделях, она представляет собой многообещающий пример усиления активности ОВ за счет вставки гена антител.

ПУТИ ВВЕДЕНИЯ

Выбор оптимального пути введения является спорным вопросом в клинической разработке ОВ, поэтому мы провели анализ использованных путей

введения в опубликованных клинических исследованиях. (см. таблицу). Наиболее распространенным способом оказалась внутриопухолевая инъекция, применяемая в 88 исследованиях (57,1%). Онколитические вирусы идеально подходят для прямого введения в опухоль, но количество и расположение опухолей может ограничить использование этого метода. Хотя внутриопухолевые инъекции обеспечивают прямое достижение опухоли, вирус может распределяться неравномерно внутри опухоли, что снижает его эффективность.

Внутривенная доставка была использована в 57 клинических исследованиях (37%). Она имеет потенциал для инфицирования метастатических поражений, но может ограничиваться разбавлением в крови и выведением из организма. Этот метод позволяет избежать сложностей локализации каждой опухоли, но существует риск недостаточной передачи вируса к месту опухоли, что снижает его эффективность [30].

Другие способы доставки включали в себя инфузию в печеночную артерию в пяти исследованиях (3,2%) и внутрибрюшинную доставку в восьми исследованиях (5,2%). Также были использованы следующие методы доставки: внутривезикулярная инъекция ($n = 3$), прямая инъекция в ложе удаленной опухоли ($n = 3$), доставка с усиленной конвекцией в ложе опухоли головного мозга (CED) ($n = 2$), внутрикожная инъекция ($n = 2$) и инфицирование опухолевых клеток *ex vivo* ($n = 1$). В двух исследованиях сообщалось об использовании доставки стволовых клеток. Не было сообщений о клинических испытаниях с использованием доставки нановезикул, хотя такие методы были описаны в доклинических исследованиях [31, 32].

В клинических исследованиях III фазы применялись только внутриопухолевые инъекции, что указывает на их основное значение для ОВ с высоким коммерческим потенциалом. Этот метод является более безопасным и обеспечивает прямое достижение вирусом цели. Существует интерес к поиску новых методов доставки, которые помогли бы избежать преждевременного выведения вируса и улучшили бы его биораспределение в опухолевых областях [33].

При анализе способов доставки по числу пациентов (см. таблицу), наиболее распространенными оказались внутриопухолевые ($n = 3\,003$; 61,9%) и внутривенные ($n = 1\,318$; 27,2%) инъекции. В одних и тех же исследованиях 122 пациента получали ОВ несколькими способами, в основном комбинируя внутривенное введение с внутриопухолевым. Еще 407 (8,4%) пациентов получили вирусы другими путями, как описано выше.

Внутриопухолевые инъекции чаще всего применялись при меланоме, раке предстательной железы и глиомах [34, 35]. В зависимости от местоположения и доступности опухолей вирус может быть доставлен однократно (например, в полость глиомы во время операции) или несколько раз, как при меланоме [36].

Доставка может также осуществляться внутривенно через периферическую внутривенную инъекцию или более целенаправленно путем инфузии в печеночную артерию при метастазах в печени [37]. Некоторые из преимуществ внутривенного введения включают простоту введения, стандартизацию дозировки, а также возможность многократного и длительного введения [38]. Однако основным недостатком этого способа до сих пор остается развитие нейтрализующих антител и клиренс вируса из крови.

Биораспределение вируса зависит от пути введения. Внутривенное введение обеспечивает наиболее широкое распространение вируса за счет кровообращения, что приводит к его поступлению в хорошо кровоснабжаемые органы, такие как печень, сердце, легкие, почки и мозг. Селезенка также характеризуется высокой концентрацией вируса, обусловленной высоким кровотоком и особенностями капиллярной системы, делающими ее особенно подверженной воздействию циркулирующих частиц. При местном введении вирус в основном концентрируется в органах, расположенных близко к месту введения [39].

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ОВ

В большинстве исследований, включенных в обзор, основное внимание уделялось оценке безопасности применения ОВ в клинической практике. Мы обнаружили, что большинство распространенных нежелательных явлений, связанных с лечением ОВ, представляли собой конституциональные симптомы низкой степени тяжести (1–2-й степени по шкале СТСАЕ) и местные реакции в месте инъекции. Наиболее распространенным нежелательным явлением была лихорадка, отмеченная в 96 исследованиях (80 исследований 1–2-й степени и 16 исследований 3–4-й степени). Другие часто встречающиеся легкие симптомы включали озноб ($n = 83$), тошноту и рвоту ($n = 67$), гриппоподобные симптомы ($n = 36$), усталость ($n = 52$) и боль ($n = 34$). В 43 исследованиях также отмечалась боль в месте инъекции. Нежелательные явления более серьезной степени (3-й степени и выше) включали тошноту и рвоту ($n = 12$), боль ($n = 11$), лихорадку ($n = 6$), усталость ($n = 6$) и гриппоподобные симптомы ($n = 3$).

В ходе клинических исследований было зарегистрировано 155 нежелательных явлений 3-й степени и 33 случая 4-й степени тяжести. Многие из этих со-

бытий были связаны с прогрессированием заболевания или действием других препаратов, применяемых в комбинированном лечении. Учитывая большое количество клинических исследований ранней фазы, в которые часто включаются пациенты на поздних стадиях, профиль безопасности ОВ представляется приемлемым. Большинство нежелательных явлений были сопоставимы при внутриопухолевом и внутривенном введении.

Существуют определенные проблемы безопасности при различных методах введения и риски при внутриартериальном введении ОВ. Они могут вызывать сильный иммунный ответ, а чрезмерная воспалительная реакция может привести к повреждению некоторых органов и в редких случаях к смерти. Например, в 1999 г. 18-летний пациент умер после инъекции аденовируса в ветвь печеночной артерии. Во время аутопсии аденовирусные векторы и трансгены были обнаружены во всех органах пациента [40]. Это первое сообщение о смерти от генной терапии подчеркнуло риск и серьезные побочные эффекты. Поэтому при разработке препаратов ОВ для внутриартериального введения необходимо учитывать их безопасность и осторожно увеличивать дозировку для обеспечения эффективности. В настоящее время препараты ОВ для внутривенных инъекций в основном используются на ранних клинических стадиях (фаза I и II) и еще не достигли фазы III.

ВЫДЕЛЕНИЕ ОВ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Выделение вирусов от пациентов, прошедших лечение, может представлять опасность для окружающей среды и здоровья человека. Рекомендации FDA подробно описывают исследования выделения вирусов, включая планирование клинических испытаний, сбор и анализ данных о выделении. Они также отмечают, что выделение вирусов может зависеть от дозировки, поэтому исследование выделения следует проводить после фазы I, когда доза четко определена [41].

Ни в одном из рассмотренных исследований не сообщалось о передаче вирусной инфекции членам семьи или медицинскому персоналу. Из 154 опубликованных исследований в 122 (79,2%) проводилась оценка выделения вирусов, в то время как в 32 (20,8%) такой оценки не было.

Присутствие вируса в тканях играет ключевую роль в обеспечении доставки вируса к опухолевым участкам и понимании потенциальных мест его выделения. В 154 клинических исследованиях ОВ были оценены различные ткани и жидкости. Наиболее часто встречающимся местом выделения вирусов была

кровь или сыворотка (в 89 (57,8%) исследованиях). Затем следовало выделение в моче, отмеченное в 57 (37,0%) исследованиях, и образцах биопсии опухоли в 41 (26,6%) исследовании. Следующее по частоте было выделение в слюне или мазках из полости рта, отмеченное в 28 исследованиях (18,2%), и в образцах мокроты, сообщавшихся в 20 исследованиях (13,0%). В 41 исследовании были собраны другие жидкости или ткани, включая спинномозговую жидкость, смывы брoушины, места инъекций и т.д.

В 122 исследованиях, где проводилась оценка биовыделения вируса, были обнаружены доказательства присутствия вируса. Для обнаружения использовались различные методы анализа, причем наиболее распространенным оказался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), который позволяет обнаруживать специфические последовательности вирусного генома и применяется в 100 (82,0%) исследованиях. Анализ бляшек, обнаруживающий инфекционные вирусные частицы, был проведен отдельно в одном исследовании и в качестве дополнения к ПЦР-анализу в 21 (17,2%) опубликованном исследовании [42].

ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ИММУНИТЕТ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Противовирусный иммунитет играет важную роль в клинических исследованиях ОВ и является ключевым коррелятивным биомаркером. Наличие нейтрализующих антител представляет собой одно из основных препятствий на пути к успешной терапии. ОВ, выбранные для лечения, должны быть способны инфицировать клетки человека, что имеет как свои преимущества, так и недостатки. Одной из главных причин ограничения эффективности онколитической виро-терапии у людей является наличие у них иммунитета против вируса. Многие пациенты ранее могли подвергаться воздействию некоторых природных вирусов, используемых в лечении ОВ, или быть вакцинированы против них, что впоследствии приводит к формированию нейтрализующих антител [43]. Например, практически 90% людей имеют антитела против реовируса. Вирус кори также рассматриваемый в качестве потенциального ОВ, имеет сниженную эффективность из-за наличия антител против него в крови пациентов.

Из 154 исследований, которые мы проанализировали, измерение титров противовирусных антител проводилось в 101 (65,6%) случае. Это включало оценку нейтрализующих антител в 43 (27,9%) исследованиях, а в остальных исследованиях измерялись титры ненейтрализующих антител. Изучение вирус-специфических Т-клеточных ответов было менее

распространено и упоминалось только в 23 (14,9%) клинических исследованиях.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Противоопухолевая активность в клинических исследованиях ОВ остается важным аспектом, несмотря на то, что многие из этих исследований были проведены на ранних стадиях разработки и не предполагали выявления терапевтических ответов, что усложняло анализ клинических конечных точек. Тем не менее в большинстве из них были зафиксированы клинические ответы. Важно отметить, что в 93 исследованиях (60,4%) применялись различные критерии оценки ответа при солидных опухолях (RECIST), среди которых были стандартные RECIST в 74 исследованиях (48,1%), модифицированные RECIST в 12 исследованиях (7,8%) и критерии irRECIST в семи исследованиях (4,5%). Еще четыре исследования (2,6%) использовали модифицированные критерии Всемирной организации здравоохранения, включая исследование III фазы OPTiM T-VEC, в то время как в остальных 57 исследованиях (37%) не было упоминаний о конкретных критериях оценки ответа.

Из 4 850 пациентов, участвовавших в этих исследованиях, общая частота объективного ответа составила 9,4% ($n = 458$), при этом полный ответ наблюдался у 3,5% ($n = 171$) пациентов, а частичный ответ – у 5,9% ($n = 287$). Кроме того, стабилизация заболевания отмечалась у 14,1% ($n = 683$) пациентов, что обеспечило контроль над заболеванием у 23,5% ($n = 1 141$) пациентов. Следует отметить, что незначительный ответ был зафиксирован у 0,3% ($n = 17$) пациентов. Важно подчеркнуть, что, хотя эти цифры довольно скромные, большинство исследований были клиническими испытаниями I фазы и не были специально ориентированы на оценку клинических ответов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Был проведен обзор клинического опыта применения ОВ за последние два десятилетия. Наш анализ, хотя и не исчерпывающий, предоставляет обзор различных типов ОВ, используемых в клинической практике, целевых опухолей, комбинаций, а также статуса проводимых исследований. Из наших данных следует, что в большинстве клинических исследований применяются крупные ДНК-вирусы с различными модификациями. В качестве трансгенов в основном используется *GM-CSF*. Большинство вирусов вводится методом внутриопухолевой инъекции, хотя наблюдается увеличение числа исследований, использующих внутривенное введение. Монотера-

пия ОВ преобладает в большинстве исследований, а комбинированные подходы чаще всего включают химиотерапию.

Несмотря на большое количество проведенных клинических исследований, в настоящее время только четыре ОВ получили разрешение для использования в качестве средства лечения злокачественных опухолей. Первым зарегистрированным ОВ был немодифицированный пикорнавирус ЕСНО-7 (Rigvir), одобренный в Латвии в 2004 г. для лечения меланомы [44]. В 2005 г. в Китае был зарегистрирован модифицированный аденовирус H101 (Oncorine) для лечения рака головы и шеи или пищевода [45]. В 2015 г. T-VEC (Imlygic) стал первым ОВ, получившим разрешение в США для лечения неоперабельной меланомы на поздних стадиях [46]. Впоследствии T-VEC был зарегистрирован в Европе, Австралии, Швейцарии и Израиле. Последним одобренным ОВ был модифицированный ВПГ-1, экспрессирующий ген *lacZ E. coli*, G47Δ (Delytact), который получил условное и ограниченное по времени разрешение в июне 2021 г. в Японии для лечения злокачественных глиом [47].

Таким образом, несмотря на десятилетия исследований и многочисленные клинические испытания, только один препарат на основе ОВ прошел регистрацию FDA. Причиной этого могут быть существующие проблемы безопасности для пациента и окружающей среды. К таким проблемам относятся нецелевые эффекты и мутации или передача вируса [48]. Вирусы имеют высокую вероятность эволюции каждый раз, когда исходный вирус реплицируется, что приводит к пролиферации новых вирусных линий из-за дефектов вирусной полимеразы [49].

Открытым остается вопрос оптимального способа введения ОВ. Основными проблемами в разработке системной доставки являются сывороточная нейтрализация вируса и гепатотоксичность. После лечения люди могут выделять живые реплицирующиеся вирусы, что повышает вероятность передачи вируса здоровым людям. Учитывая высокую скорость мутаций вирусов, особенно РНК-содержащих, существует возможность передачи инфекции при попадании в окружающую среду через отходы [50].

Исходя из этого, существует необходимость проведения дополнительных доклинических исследований для более глубокого понимания основных биологических механизмов, лежащих в основе противоопухолевой активности ОВ. В рамках клинических исследований необходимо стандартизировать методики оценки распределения вируса и внедрить соответствующие биомаркеры, которые предоставят информацию как о противовирусном, так и о про-

тивоопухолевом иммунитете. Кроме того, стимулирование публикации данных исследований в этой области способствует ускорению клинических разработок и максимизации потенциала ОВ для лечения пациентов больных раком.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Debela D.T., Muzazu S.G., Heraro K.D., Ndalama M.T., Mesele B.W., Haile D.C. et al. New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives. *SAGE Open Med.* 2021;9:1–10. DOI: 10.1177/20503121211034366.
2. Кит О.И., Харгазов Д.А., Лазутин Ю.Н., Мирзоян Э.А., Милакин А.Г., Статешный О.Н. и др. Иммуноterapia эпителиальных опухолей вилочковой железы. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2023;4(3):56–67. DOI: 10.37748/2686-9039-2023-4-3-7.
3. Santos Apolonio J., Lima de Souza Gonçalves V., Cordeiro Santos M.L., Silva Luz M., Silva Souza J.V., Rocha Pinheiro S.L. et al. Oncolytic virus therapy in cancer: A current review. *World J. Virol.* 2021;10(5):229–255. DOI: 10.5501/wjv.v10.i5.229.
4. Hemminki O., Dos Santos J.M., Hemminki A. Oncolytic viruses for cancer immunotherapy. *J. Hematol. Oncol.* 2020;13(1):84. DOI: 10.1186/s13045-020-00922-1.
5. Heidbuechel J.P.W., Engeland C.E. Oncolytic viruses encoding bispecific T cell engagers: a blueprint for emerging immunovirotherapies. *J. Hematol. Oncol.* 2021;14(1):63. DOI: 10.1186/s13045-021-01075-5.
6. Cristi F., Gutiérrez T., Hitt M.M., Shmulevitz M. Genetic modifications that expand oncolytic virus potency. *Front. Mol. Biosci.* 2022;9:831091. DOI: 10.3389/fmolb.2022.831091.
7. Silva Lima B., Videira M.A. Toxicology and biodistribution: the clinical value of animal biodistribution studies. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2018;8:183–197. DOI: 10.1016/j.omtm.2018.01.003.
8. Yamaguchi T., Uchida E. Oncolytic virus: regulatory aspects from quality control to clinical studies. *Curr. Cancer Drug Targets.* 2018;18(2):202–208. DOI: 10.2174/1568009617666170222142650.
9. Russell S.J., Peng K.W. Oncolytic virotherapy: a contest between apples and oranges. *Mol. Ther.* 2017;25(5):1107–1116. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.03.026.
10. Li K., Zhao Y., Hu X., Jiao J., Wang W., Yao H. Advances in the clinical development of oncolytic viruses. *Am. J. Transl. Res.* 2022;14(6):4192–4206.
11. Кит О.И., Игнатов С.Н., Златник Е.Ю., Солдаткина Н.В., Росторгуев Э.Е., Сагалянц А.Б., Бондаренко Е.С. и др. Онколитическая виротерапия в лечении глиобластомы: достижения и проблемы клинических исследований (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал.* 2020;19(6):133–140. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-6-133-140.
12. Abou-Alfa G.K., Galle P.R., Chao Y., Erinjeri J., Heo J., Borad M.J. et al. PHOCUS: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Sequential Treatment with Pexa-Vec (JX-594) and Sorafenib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer.* 2023;1–17. DOI: 10.1159/000533650.

13. Rahman M.M., McFadden G. Oncolytic viruses: new-est frontier for cancer immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2021;13(21):5452. DOI: 10.3390/cancers13215452.
14. Aiuti A., Cossu G., de Felipe P., Galli M.C., Narayanan G., Renner M. et al. The committee for advanced therapies' of the European Medicines Agency reflection paper on management of clinical risks deriving from insertional mutagenesis. *Hum. Gene Ther. Clin. Dev.* 2013;24(2):47–54. DOI: 10.1089/humc.2013.119.
15. Kaufman H.L., Kohlhapp F.J., Zloza A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2015;14(9):642–662. DOI: 10.1038/nrd4663.
16. Appaiahgari M.B., Vrati S. Adenoviruses as gene/vaccine delivery vectors: promises and pitfalls. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2015;15(3):337–351. DOI: 10.1517/14712598.2015.993374.
17. Sena-Esteves M., Gao G. Introducing genes into mammalian cells: viral vectors. *Cold Spring Harb. Protoc.* 2020;2020(8):095513. DOI: 10.1101/pdb.top095513.
18. Kumar A., Taghi Khani A., Sanchez Ortiz A., Swaminathan S. GM-CSF: a double-edged sword in cancer immunotherapy. *Front. Immunol.* 2022;13:901277. DOI: 10.3389/fimmu.2022.901277.
19. Zhao Y., Liu Z., Li L., Wu J., Zhang H., Zhang H. et al. Oncolytic adenovirus: prospects for cancer immunotherapy. *Front. Microbiol.* 2021;12:707290. DOI: 10.3389/fmicb.2021.707290.
20. Woo S.R., Fuertes M.B., Corrales L., Spranger S., Furdyna M.J., Leung M.Y. et al. STING-dependent cytosolic DNA sensing mediates innate immune recognition of immunogenic tumors. *Immunity*. 2014;41(5):830–842. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.10.017.
21. Iurescia S., Fioretti D., Rinaldi M. Targeting cytosolic nucleic acid-sensing pathways for cancer immunotherapies. *Front. Immunol.* 2018;9:711. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00711.
22. Andtbacka R.H.I., Collichio F., Harrington K.J., Middleton M.R., Downey G., Öhrling K. et al. Final analyses of OP-TiM: a randomized phase III trial of talimogene laherparepvec versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in unresectable stage III–IV melanoma. *J. Immunother. Cancer*. 2019;7(1):145. DOI: 10.1186/s40425-019-0623-z.
23. Zhang B., Cheng P. Improving antitumor efficacy via combinatorial regimens of oncolytic virotherapy. *Mol. Cancer*. 2020;19(1):158. DOI: 10.1186/s12943-020-01275-6.
24. Soliman H., Hogue D., Han H., Mooney B., Costa R., Lee M.C. et al. Oncolytic T-VEC virotherapy plus neoadjuvant chemotherapy in nonmetastatic triple-negative breast cancer: a phase 2 trial. *Nat. Med.* 2023;29(2):450–457. DOI: 10.1038/s41591-023-02210-0.
25. Ren Y., Miao J.M., Wang Y.Y., Fan Z., Kong X.B., Yang L. et al. Oncolytic viruses combined with immune checkpoint therapy for colorectal cancer is a promising treatment option. *Front. Immunol.* 2022;13:961796. DOI: 10.3389/fimmu.2022.961796.
26. Monge C., Xie C., Myojin Y., Coffman K., Hrones D.M., Wang S. et al. Phase I/II study of PexaVec in combination with immune checkpoint inhibition in refractory metastatic colorectal cancer. *J. Immunother. Cancer*. 2023;11(2):e005640. DOI: 10.1136/jitc-2022-005640.
27. Liu X., Zhang J., Feng K., Wang S., Chen L., Niu S. et al. Efficacy and safety of oncolytic virus combined with chemotherapy or immune checkpoint inhibitors in solid tumor patients: A meta-analysis. *Front. Pharmacol.* 2022;13:1023533. DOI: 10.3389/fphar.2022.1023533.
28. Zhang B., Cheng P. Improving antitumor efficacy via combinatorial regimens of oncolytic virotherapy. *Mol. Cancer*. 2020;19(1):158. DOI: 10.1186/s12943-020-01275-6.
29. Passaro C., Alayo Q., De Laura I., McNulty J., Grauwet K., Ito H. et al. Arming an oncolytic herpes simplex virus type 1 with a single-chain fragment variable antibody against PD-1 for experimental glioblastoma therapy. *Clin. Cancer Res.* 2019;25(1):290–299. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2311.
30. Zhu X., Fan C., Xiong Z., Chen M., Li Z., Tao T. et al. Development and application of oncolytic viruses as the nemesis of tumor cells. *Front. Microbiol.* 2023;14:1188526. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1188526.
31. Ji W., Li L., Zhou S., Qiu L., Qian Z., Zhang H. et al. Combination immunotherapy of oncolytic virus nanovesicles and PD-1 blockade effectively enhances therapeutic effects and boosts antitumor immune response. *J. Drug Target.* 2020;28(9):982–990. DOI: 10.1080/1061186X.2020.1766473.
32. Chen L., Ma Z., Xu C., Xie Y., Ouyang D., Song S., Zhao X. et al. Progress in oncolytic viruses modified with nanomaterials for intravenous application. *Cancer Biol. Med.* 2023;20(11):830–855. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2023.0275.
33. Ban W., Guan J., Huang H., He Z., Sun M., Liu F. et al. Emerging systemic delivery strategies of oncolytic viruses: A key step toward cancer immunotherapy. *Nano Res.* 2022;15(5):4137–4153. DOI: 10.1007/s12274-021-4031-6.
34. Fares J., Ahmed A.U., Ulasov I.V., Sonabend A.M., Miska J., Lee-Chang C., Balyasnikova I.V. et al. Neural stem cell delivery of an oncolytic adenovirus in newly diagnosed malignant glioma: a first-in-human, phase 1, dose-escalation trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(8):1103–1114. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00245-X.
35. Fujita K., Kato T., Hatano K., Kawashima A., Ujike T., Uemura M. et al. Intratumoral and s.c. injection of inactivated hemagglutinating virus of Japan envelope (GEN0101) in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer Sci.* 2020;111(5):1692–1698. DOI: 10.1111/cas.14366.
36. Silk A.W., O'Day S.J., Kaufman H.L., Bryan J., Norrell J.T., Imbergamo C. et al. A phase 1b single-arm trial of intratumoral oncolytic virus V937 in combination with pembrolizumab in patients with advanced melanoma: results from the CAPRA study. *Cancer Immunol. Immunother.* 2023;72(6):1405–1415. DOI: 10.1007/s00262-022-03314-1.
37. Nawrocki S.T., Olea J., Villa Celi C., Dadrastoussi H., Wu K., Tsao-Wei D. et al. Comprehensive Single-Cell Immune Profiling Defines the Patient Multiple Myeloma Microenvironment Following Oncolytic Virus Therapy in a Phase Ib Trial. *Clin. Cancer Res.* 2023;29(24):5087–5103. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0229.
38. Hill C., Carlisle R. Achieving systemic delivery of oncolytic viruses. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2019;16(6):607–620. DOI: 10.1080/17425247.2019.1617269.
39. Naumenko V., Van S., Dastidar H., Kim D.S., Kim S.J., Zeng Z. Visualizing oncolytic virus-host interactions in live

- mice using intravital microscopy. *Mol. Ther. Oncolytics*. 2018;10:14–27. DOI: 10.1016/j.omto.2018.06.001.
40. Bulcha J.T., Wang Y., Ma H., Tai P.W.L., Gao G. Viral vector platforms within the gene therapy landscape. *Signal Transduct. Target Ther.* 2021;6(1):53. DOI: 10.1038/s41392-021-00487-6.
 41. Bubela T., Boch R., Viswanathan S. Recommendations for regulating the environmental risk of shedding for gene therapy and oncolytic viruses in Canada. *Front. Med. (Lausanne)*. 2019;6:58. DOI: 10.3389/fmed.2019.00058.
 42. Onnockx S., Baldo A., Pauwels K. Oncolytic viruses: an inventory of shedding data from clinical trials and elements for the environmental risk assessment. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(9):1448. DOI: 10.3390/vaccines11091448.
 43. Berkeley R.A., Steele L.P., Mulder A.A., van den Wollenberg D.J.M., Kottke T.J., Thompson J. et al. Antibody-neutralized reovirus is effective in oncolytic virotherapy. *Cancer Immunol. Res.* 2018;6(10):1161–1173. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0309.
 44. Alberts P., Tilgase A., Rasa A., Bandere K., Venskus D. The advent of oncolytic virotherapy in oncology: The Rigvir® story. *Eur. J. Pharmacol.* 2018;837:117–126. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.08.042.
 45. Xia Z.J., Chang J.H., Zhang L., Jiang W.Q., Guan Z.Z., Liu J.W. et al. Phase III randomized clinical trial of intratumoral injection of E1B gene-deleted adenovirus (H101) combined with cisplatin-based chemotherapy in treating squamous cell cancer of head and neck or esophagus. *Ai Zheng*. 2004;23(12):1666–1670.
 46. Andtbacka R.H., Kaufman H.L., Collichio F., Amatruda T., Senzer N., Chesney J. et al. talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2015;33(25):2780–2788. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.3377.
 47. Frampton J.E. Teserpaturev/G47Δ: first approval. *BioDrugs*. 2022;36(5):667–672. DOI: 10.1007/s40259-022-00553-7.
 48. Forbes N.S., Coffin R.S., Deng L., Evgin L., Fiering S., Giacalone M. et al. White paper on microbial anti-cancer therapy and prevention. *J. Immunother. Cancer*. 2018;6(1):78. DOI: 10.1186/s40425-018-0381-3.
 49. Lawler S.E., Speranza M.C., Cho C.F., Chiocca E.A. Oncolytic viruses in cancer treatment: a review. *JAMA Oncol.* 2017;3(6):841–849. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.2064.
 50. Omole R.K., Oluwatola O., Akere M.T., Eniafe J., Agboluaje E.O., Daramola O.B. et al. Comprehensive assessment on the applications of oncolytic viruses for cancer immunotherapy. *Front. Pharmacol.* 2022;13:1082797. DOI: 10.3389/fphar.2022.1082797.

Вклад авторов

Головинов И.В., Шульга А.А., Власов С.Н. – анализ и интерпретация данных. Гончарова А.С., Димитриади С.Н. – разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Головинов Игорь Викторович – мл. науч. сотрудник, испытательный лабораторный центр, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, ivgolovinov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3011-6904>

Гончарова Анна Сергеевна – канд. биол. наук, зав. испытательным лабораторным центром, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, fateyeva_a_s@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>

Шульга Анна Александровна – мл. науч. сотрудник, испытательный лабораторный центр, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, slip.anka96@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-1125-2897>

Власов Сергей Николаевич – студент 4-го курса, лечебно-профилактический факультет, РостГМУ, г. Ростов-на-Дону, ser.vl4s0v02@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3289-8436>

Димитриади Сергей Николаевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение онкоурологии, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Dimitriadi.pro@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2565-1518>

(✉) Головинов Игорь Викторович, ivgolovinov@yandex.ru

Поступила в редакцию 05.03.2024;
одобрена после рецензирования 26.03.2024;
принята к публикации 14.05.2024