

ОНКОЛИТИЧЕСКИЕ ВИРУСЫ В ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Н.К. Клаан, Л.П. Акиншина, Т.А. Пронина

ФГБУ «Всероссийский институт научной и технической информации»; Россия, 125190 Москва, А-190, ул. Усиевича, 20

Контакты: Наталья Константиновна Клаан biolog@viniti.ru

В обзоре охарактеризованы основные типы онколитических вирусов, рассмотрены механизмы их действия на опухолевую клетку. Приведены примеры оптимизации вирусного генома с целью усиления онколитических свойств вируса. Описаны достижения в области создания противоопухолевых средств на основе онколитических вирусов и способы их применения в онкологии.

Ключевые слова: онколитические вирусы, механизм действия, рекомбинантные онколитические вирусы

DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-4-6-19

ONCOLITICAL VIRUSES IN THE THERAPY OF MALIGNANT NEOPLASTIC DISEASES

N.K. Klaan, L.P. Akin'shina, T.A. Pronina

All-Russian Institute Scientific and Technical Information; 20, Usievicha St., A-190, Moscow 125190, Russia

The main types of oncolytic viruses and the mechanisms of their action on the tumor cells are described in this review. Examples of optimization of the viral genome are given with a view to enhancing the oncolytic properties of the virus. The achievements in the field of development of antitumour agents based on oncolytic viruses and methods of their application in oncology are described.

Key words: oncolytic viruses, mechanism of action, recombinant oncolytic viruses

Введение

Злокачественные опухоли — одна из главных причин смертности в развитых странах, и этот показатель продолжает расти, несмотря на прогресс в увеличении выживаемости больных раком, достигнутый в результате совершенствования методов диагностики и изучения молекулярных процессов канцерогенеза. При этом внедрение в клиническую практику химио-, эндокрино-, иммуно- и лучевой терапии не увеличивает выживаемость больных при наличии на момент диагностики отдаленных метастазов, оставляя этот показатель на низком уровне. Хирургическое лечение и радиотерапия дают эффект исключительно при локализованном процессе и не могут препятствовать развитию отдаленных метастазов, а возможности лекарственной терапии ограничены не только токсичностью противоопухолевых средств, но и первичной и приобретенной лекарственной устойчивостью опухолей.

В настоящее время основные усилия ученых и врачей направлены на поиски лекарственных средств, вызывающих селективную гибель опухолевых клеток, преодоление лекарственной устойчивости без ухудшения при этом качества жизни больных. С этой точки зрения некоторые классы

противоопухолевых средств, направленные на угнетение патогенетических путей канцерогенеза, так называемые таргетные препараты, могут существенно улучшить результаты терапии онкологических заболеваний. К ним относятся моноклональные антитела, модификаторы биологического ответа, ингибиторы ангиогенеза, модуляторы путей передачи сигналов, средства генотерапии, в том числе антисмысловые олигонуклеотиды, ингибиторы теломеразы и различных протеинкиназ. Перспективным классом противоопухолевых средств являются онкотропные экзогенные вирусы, способные доставлять в клетку закодированную в их геноме информацию. Они инфицируют опухолевые клетки, реплицируются в них и затем лизируют, оказывая, в отличие от традиционных терапевтических средств, минимальное влияние на здоровые клетки. Открытие онколитических вирусов заложило основу для создания нового перспективного направления терапии рака — виротерапии [1–6]. В настоящее время число публикаций, посвященных тематике онколиза, в том числе в реферативном журнале «Онкология», неуклонно растет, что указывает на интерес исследователей к этому направлению противоопухолевой терапии.

Характеристика вирусов, обладающих онколитическими свойствами

Онколитическое действие вирусов обнаружено в начале прошлого века. Клиницисты давно подметили, что иногда у больных даже с генерализованными онкологическими заболеваниями опухоли спонтанно регрессируют [7]. Примером может служить опубликованное в 1912 г. одно из первых сообщений, описывающее регрессию рака шейки матки у женщины, которой после укуса собаки была введена вакцина на основе аттенуированного вируса бешенства, что позволило установить взаимосвязь между регрессией опухоли и вирусной инфекцией [8]. Такие наблюдения навели исследователей на идею использования вирусов для лечения онкологических заболеваний.

В последней трети прошлого века в СССР применение онколитических вирусов для виротерапии злокачественных новообразований изучалось в основном на модели энтеровирусов в Институте микробиологии им. Кирхенштейна (Рига, Латвия) [9–13]. Однако такие причины, как низкий тропизм онколитических вирусов к конкретным опухолям, слабая избирательность, недостаточность информации о молекулярных механизмах онколиза, а также отсутствие адекватных моделей *in vitro* и *in vivo* тормозили развитие этого направления. И только начиная с 90-х годов прошлого столетия успехи молекулярной биологии, генетики и вирусологии привели к относительному прогрессу в понимании фундаментальных механизмов вирусного канцерогенеза, молекулярных процессов взаимодействия вируса и клетки-хозяина, создали предпосылки для возобновления поиска специфических онколитических вирусов.

В 1991 г. появилась успешная разработка способа лечения глиомы человека генетически модифицированным вирусом простого герпеса [14]. В настоящее время интенсивно изучаются ДНК- и РНК-содержащие вирусы различных семейств (аденовирусы, герпесвирусы, поксвирусы, парвовирусы, реовирусы, энтеровирусы, парамиксовирусы, рабдовирусы, тогавирусы и др.), обладающие онколитическими свойствами.

Онколитические вирусы имеют различные типы генома, морфологию, тропизм, происхождение (природные или генномодифицированные), относятся к условно-патогенным или патогенным для человека. Известно, что отнесение вируса к конкретному семейству определяется типом нуклеиновой кислоты, структурой генома, а также наличием или отсутствием внешней оболочки. Ниже мы охарактеризуем ряд семейств вирусов, обладающих онколитическими свойствами.

Аденовирусы (семейство *Adenoviridae*). Идентифицировано более 50 серотипов аденовируса, вызывающих инфекции (острые респираторные заболева-

ния, тонзиллит, отит, конъюнктивит, гастроэнтерит) у позвоночных и человека. Аденовирусы используются в качестве вирусных векторов для генотерапии и в онколитической терапии [15–23]. Для лизиса опухолей часто применяется аденовирус серотипа 5 (*Ad5*) [20].

К герпесвирусам человека (семейство *Herpesviridae*) относят вирусы простого герпеса 1 и 2, вирус Эпштейна–Барр, вирус ветряной оспы, цитомегаловирус, ассоциированный с саркомой Капоши герпес-вирус, герпесвирусы человека типов 6 и 7 (розеоловирусы) [24, 25]. Перечисленные герпесвирусы вызывают у человека разные по тяжести заболевания, чаще всего кожи, слизистых оболочек, наружных половых органов, нервной системы, способны длительное время находиться в организме хозяина в латентном состоянии. В качестве онколитических используются вирусы простого герпеса типов 1 и 2, модифицированные методами генной инженерии [14, 25–28].

Семейство **поксвирусов** (*Poxviridae*) включает вирус осповакцины, вирус натуральной оспы и вирусы оспы позвоночных (обезьян, верблюдов, мышей, крупного рогатого скота, кур и других животных), а также вирус Орф, вирус папулезного стоматита крупного рогатого скота и ряд других. Для онколиза используются аттенуированные штаммы вируса осповакцины [3, 29–31].

К патогенным для человека **парвовирусам** (семейство *Parvoviridae*) в числе прочих относят вирус *RA-1*, обнаруженный в синовиальной оболочке суставов при ревматоидном артрите, аденоассоциированный вирус, репродукция которого происходит в присутствии аденовируса, что осложняет течение аденовирусных инфекций, а также вирус *B19*, вызывающий инфекционную эритему и хроническую гемолитическую анемию [32–33]. Парвовирусы могут реплицироваться в опухолевых клетках, вызывая их лизис [34–38].

В семействе **реовирусов** (*Reoviridae*) выделяют более 10 родов, которые вызывают инфекции у растений, рыб, птиц, диких и домашних животных, человека. Значимы для человека и животных вирусы рода ротавирусов и рода ортовирусов, вызывающие развитие желудочно-кишечных и респираторных инфекций, особенно у детей. Онколитические свойства реовирусов связаны с их способностью размножаться в трансформированных клетках и подавлять развитие опухолей различной локализации (желудочно-кишечный тракт, молочная железа, яичники, головной мозг, кровеносная система) [5, 39–44].

Семейство **пикорнавирусов** (*Picornaviridae*) насчитывает 31 род, из которых наибольшее значение имеют роды *Enterovirus*, *Cardiovirus*, *Aphthovirus* и *Hepatovirus*, вызывающие инфекции у позвоночных и человека. К энтеровирусам относятся поражающий

нервную систему вирус полиомиелита, вирус Коксаки, риновирусы, а также различные типы энтеровирусов, вызывающие кишечные инфекции. Способность к онколизу вируса Коксаки обнаружили в середине прошлого века [45–62]. В 1970-е годы М.К. Ворошилова и соавт. [46–63], А.Я. Муцениеце и соавт. [11] показали противоопухолевую активность эховирусов и вируса Коксаки. Онколитические энтеровирусы, такие как вирус полиомиелита, вирус Коксаки, эховирус, активно изучаются и находят применение в клинике для лечения различных опухолей [47–49].

К семейству **парамиксовирусов** (семейство *Paramyxoviridae*) относятся такие патогенные для человека и животных вирусы, как вирус болезни Ньюкасла (*NDV*) (птицы), вирус эпидемического паротита (человек), вирус Сендай (человек, мыши), вирусы парагриппа серотипов 1–4 (человек, млекопитающие, птицы), вирус кори (человек, обезьяны). Репликация вирионов происходит в цитоплазме, при этом в клетках образуются цитоплазматические или внутриядерные включения. Парамиксовирусы вызывают заболевания дыхательных путей, энцефалит, множественные точечные геморрагические поражения внутренних органов, конъюнктивит, пятнисто-папулезную сыпь кожных покровов, общую интоксикацию. Некоторые парамиксовирусы обладают онколитической активностью [4, 53–57]. К ним относятся аттенуированные штаммы вируса кори, *NDV*, вируса Сендай, которые разрушают опухолевые клетки и могут использоваться в составе противоопухолевых композиций [58–61].

Семейство **рабдовирусов** (семейства *Rhabdoviridae*) включает 13 родов. Среди них такие, как *Vesiculovirus* (9 вирусов млекопитающих, в их числе вирус везикулярного стоматита), *Lyssavirus* (14 серологически родственных вирусов, среди них вирус бешенства), *Sigmavirus* (единственный представитель – вирус сигма дрозофилы). Рабдовирусы вызывают инфекционные заболевания у растений, беспозвоночных и позвоночных животных, а также у человека. Заражение вирусом везикулярного стоматита млекопитающих приводит к соответствующим высыпаниям на слизистых оболочках и коже, но для человека он слабо патогенен. Обнаружены онколитические свойства этого вируса, который реплицируется в опухолевых клетках различного тканевого происхождения (глиома, рак легкого, рак толстой кишки, рак желудка и др.), подавляя их пролиферацию и индуцируя апоптоз [62–64].

Семейство **тогавирусов** (семейство *Togaviridae*) включает роды *Alphavirus* и *Rubivirus*. К альфавирусам относятся вирус Синдбис, вирус венесуэльского энцефаломиелита лошадей, вирус Карельской лихорадки, вирус Чикунгунья, вирус Ньонг-Ньонг, вирус леса Семлики. К рубивирусам относят вирус красну-

хи. Вызываемые тогавирусами инфекции у животных и человека ассоциированы с лихорадкой, энцефалитом, миалгией, сыпью, синдромом общей интоксикации [65]. Перспективен в отношении онколитической активности вирус венесуэльского энцефаломиелита лошадей, оказывающий выраженное деструктивное действие на клетки-мишени карциномы Эрлиха *in vitro* [66–69].

Ведется активная работа по оптимизации генома онколитических вирусов, проходят клинические испытания и уже применяются оптимизированные вирусы на основе вируса простого герпеса, аденовируса, *NDV* и ряда других [15, 19, 24, 53].

Механизмы действия онколитических вирусов

В настоящее время основными путями гибели инфицированных клеток считаются апоптоз, некроз и аутофагия [70]. При первичном контакте вируса и клетки происходит его адсорбция посредством электростатического взаимодействия разнозаряженных комплементарных групп (так называемых рецепторов) на поверхностях вируса и клетки, причем структура и состав контактных областей зависят от типа вируса и клетки. Контактные области взаимодействия «опухолевая клетка – вирус» содержат различные молекулы: сиаловые кислоты, пептиды и гликопротеины. Кроме того, вирусы, как паразиты, используют рецепторы, экспрессируемые на поверхности клеток различных органов, которые в норме осуществляют различные биологические функции. В частности, рецептор аденовирусов CD46 в норме участвует в регуляции активации комплемента, индукции аутофагии; рецептор полиовирусов CD155 в нормальных клетках участвует в процессах межклеточных взаимодействий. Функции так называемого первичного рецептора аденовирусов и вирусов Коксаки (CAR), вирусов герпеса и других вирусов в нормальных клетках еще до конца не изучены, но известно, что они участвуют в процессах клеточной адгезии. Возможно, именно уровень экспрессии таких рецепторов в тканях и определяет эффективность инфицирования и тропность вирусов к определенным тканям. Далее вирус проникает в клетку, в основном по типу пиноцитоза. Инфицирование клетки вирусом вызывает полное репрограммирование ее метаболизма, направленное на биосинтез молекул для создания новых вирионов, с результатом, зависящим как от типа клетки, так и от типа вируса. Конечная стадия репродукции вируса – его выход из клетки. Цитолитическое действие вирусов проявляется как взрывоподобный одновременный выброс большого числа вирусных частиц, что во многих случаях приводит к лизису клетки, после которого происходит резкое увеличение локальной концентрации вирусов. Это может приводить к увеличению

эффективности адсорбции вирусов на соседних клетках, даже с низким числом сайтов связывания. Вновь образованные вирусы распространяются либо от клетки к клетке, либо с током биологических жидкостей по тканям организма. Вирусы, инфицирующие и лизирующие опухолевые клетки, называют онколитическими и, как уже было сказано, принадлежат к различным семействам, которые объединяет способность избирательно лизировать опухолевые клетки. Хотя опухолевые клетки бессмертны (у них отсутствует лимит Хайфлика), они становятся более чувствительными к вирусной инфекции по сравнению с нормальными клетками как вследствие увеличения в процессе канцерогенеза уровня молекул, служащих рецепторами для вирусов, так и в результате нарушения индуцируемого интерфероном пути противовирусной защиты, важным компонентом которого является зависимость от двунизовой РНК (днРНК) протеинкиназа PKR. Появление днРНК в результате вирусной инфекции активирует PKR, которая фосфорилирует регуляторную субъединицу эукариотического фактора инициации трансляции eIF2a, блокируя синтез вирусных белков, и индуцирует апоптоз, в результате которого опухолевая клетка погибает, что предотвращает репликацию вируса и дальнейшее его распространение [71]. Известно, что у ~30 % опухолей активирован онкоген *Ras*, снижающий активность PKR, которая останавливает процесс трансляции вирусных белков. Вследствие того, что большинство опухолевых клеток дефектны по киназе PKR, в частности из-за ингибирования PKR активированным онкогеном *Ras*, в опухолевых клетках происходит репликация вируса, вызывающая их гибель [72]. Таким образом, онколитические вирусы, обладающие тропностью к определенным тканям, могут лизировать опухоли этих тканей, а избирательность литического действия обеспечивается свойствами самой опухоли, неспособной бороться с вирусной атакой [73]. Природные онколитические вирусы либо должны быть слабовирулентными для нормальных тканей, либо аттенуированными (искусственно ослабленными вакцинными штаммы). Метаболизм клеток человека препятствует репликации вирусов, вызывающих заболевания у животных (поражающий птиц *NDV*, вакцинный штамм вируса венесуэльского энцефалита лошадей и другие вирусы).

Разрушение опухолевых клеток при инфицировании онколитическими вирусами происходит по различным, еще недостаточно изученным механизмам.

С помощью электронной микроскопии показано, что в результате заражения *NDV* опухолевых клеток изменяется морфология цитоскелета, происходит нарастающее во времени повреждение их ультраструктуры, подавление роста. В зависимости от типа трансформации опухолевых клеток развивается апоптоз

или, при невозможности его реализации вследствие нарушения регуляторных сигнальных путей, аутофагия, тогда как в клетках культуры нормальных фибробластов человека отсутствуют связанные с инфекцией *NDV* признаки значимого нарушения морфологии [74]. Изучение влияния вакцинного штамма цитолитического вируса венесуэльского энцефаломиелита лошадей на клетки рака Эрлиха показало, что он стимулирует увеличение числа патологических митозов и повышение уровня хромосомных aberrаций [45]. Механизмы избирательности онколитических вирусов пока не совсем ясны.

Одним из основных факторов, препятствующих развитию опухолей в организме, служит ген-супрессор *p53*. Он картирован в геноме человека на коротком плече хромосомы 17 и кодирует белок из 393 аминокислотных остатков [75]. В ответ на повреждение ДНК и активацию онкогенов *p53* стимулирует задержку клеточного цикла и апоптоз. Нарушение сигнальных путей с участием *p53* вызывает пролиферацию и трансформацию клеток [76]. В клетках с геном *p53* дикого типа вирусы, как правило, быстро элиминируются, однако ряд ДНК-содержащих вирусов, например аденовирусы, вирусы папилломы, способны инактивировать ген *p53*, обеспечивая эффективную репликацию вирионов в клетке. Геном аденовирусов содержит особый ген *E1B*, который кодирует белок, способный связываться с *p53* и инактивировать его [77]. Этот ген необходим для репликации аденовирусов в нормальных клетках человека, при этом дефектные по *E1B* аденовирусные штаммы становятся неспособными к репликации в нормальных тканях, но могут размножаться в клетках, несущих мутантный ген-супрессор *p53*, что характерно для ~50 % опухолей человека и может быть использовано для онколиза опухолей [19, 78].

Одним из механизмов цитотоксического действия онколитических вирусов на опухолевые клетки является индукция синтеза цитотоксических белков. К ним относятся цитотоксические белки E3 и E4orf4 аденовирусов [79]. D. Zeng и соавт. установили, что вирус везикулярного стоматита, селективно реплицирующийся в опухолевых клетках различного тканевого происхождения (глиома, рак легкого, рак желудка, рак толстой кишки и др.) с нарушенными интерферонзависимыми противовирусными путями или дефектной функцией гена-супрессора *p53*, онкогенов *Ras* или *Myc*, индуцирует в них апоптоз, причем матриксный белок играет главную роль в этом процессе. Обработка матриксным белком вируса везикулярного стоматита культуры клеток рака желудка MKN-28 эффективно ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптозную гибель клеток. Протеомный анализ обработанных матриксным белком клеток выявил снижение характерного для них уровня

ферментов аэробного гликолиза, приводящего к накоплению молочной кислоты, что, в свою очередь, способствует избеганию опухолевыми клетками элиминации со стороны иммунной системы. Кроме того, матриксный белок вируса везикулярного стоматита индуцирует избыточную продукцию активных форм кислорода, что вызывает нарушение созревания и транспорта мРНК и приводит к гибели раковых клеток. Хотя вирус везикулярного стоматита проявляет активность в качестве цитолитического агента, его клиническое использование считается нецелесообразным вследствие быстрой элиминации [62].

Кроме непосредственного лизиса клеток, наступающего в результате репликативного цикла, вирусы вызывают элиминацию опухолевых клеток посредством индукции неспецифического и специфического иммунитета у макроорганизма, в том числе противоопухолевого. При инфицировании вирусом возникает местное воспаление, приводящее к повышению ответа Т-клеток, а при дальнейшем лизисе независимо от клеточной локализации высвобождаются опухолеассоциированные антигены, что может индуцировать специфический противоопухолевый иммунитет. Инфицирование вирусом клеток вызывает ответную реакцию организма, которая выражается в активации макрофагов, естественных киллерных клеток, Т-лимфоцитов и усилении продукции ими цитокинов и ряда интерлейкинов. В частности, установлено, что, несмотря на свою внутреннюю онколитическую активность, парвовирус *H-IPV* усиливает опосредованную естественными киллерными клетками гибель клеток Панс-1 протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, поскольку инфекция *H-IPV* стимулирует способность естественных киллерных клеток высвобождать интерферон гамма, фактор некроза опухоли альфа и макрофагальный белок воспаления 1α (MIP- $1\alpha/\beta$) в этих клетках [37]. Активация классических апоптозных путей в раковых клетках не является преимущественным путем их гибели, кроме того, перекрестная устойчивость опухолевых клеток к стандартной радио- и химиотерапии также не позволяет реализовать апоптоз. При этом влияние иммунного ответа может разрушать реплицированные вирионы и снижать непосредственное литическое действие на опухолевые клетки [80].

Оптимизация генома онколитических вирусов

При любой противоопухолевой терапии необходимо минимизировать цитотоксическое действие на ткани, окружающие опухоль. Оптимальный онколитический вирус должен реплицироваться исключительно в опухолевых клетках и даже при системном введении концентрироваться в опухоли. Кроме того, вирус должен быстро реплицироваться с высоким титром как в покоящихся, так и в делящихся

опухолевых клетках и затем проникать через опухолевую массу, непосредственно разрушая клетки или повышая их чувствительность к другим противоопухолевым агентам, в то же время оставаясь минимально безопасным для окружающих нормальных тканей. Оптимальный терапевтический вирус характеризуется эффективной репликацией даже в условиях активно работающего противовирусного иммунного ответа, для чего требуется синтез вирусных белков, контролирующих направленную на инфекционный агент активность организма. Следовательно, такой вирус должен вызывать минимальную иммунологическую реакцию и хорошо переноситься больными. Более того, вирусная инфекция должна стимулировать эффективный противоопухолевый иммунитет и разрушать метастазы.

Современные методы генной инженерии позволяют изменять геном таких вирусов с целью повышения их селективной способности к репликации в опухолях. В настоящее время оптимизация генома онколитических вирусов ведется в направлении их избирательного нацеливания на опухолевые ткани. Проводятся работы по встраиванию в промоторные области вирусного генома элементов, специфичных для опухолевого роста, в частности промотора теломеразы [81], промотора циклооксигеназы-2 [82, 83] и др., создаются рН-чувствительные наноконструкции аденовируса и блок-сополимера, реагирующие на кислотность микроокружения [84], а также используются элементы, специфичные для опухолей различного тканевого происхождения — многие тканеспецифические диагностические маркеры, а именно специфический антиген предстательной железы для лечения рака предстательной железы [85], альфа-фетопротейн для лечения рака печени и др. [1, 7, 86].

Первый рекомбинантный вирус для онколитической терапии, полученный методами генной инженерии, создан на основе вируса простого герпеса в 1991 г. R. Martuza и соавт. [14]. Мутантный онколитический аденовирус, который избирательно реплицируется в дефектных по гену-супрессору *p53* опухолевых клетках человека, получен в 1996 г. [19]. Как правило, с помощью методов генной инженерии удаляют гены, необходимые для репликации онколитического вируса в нормальных клетках. Известно, что аденовирусы продуцируют белок E1B, инактивирующий *p53* и тем самым способствующий репликации вирусов в здоровых тканях [87]. С целью повышения избирательности аденовируса к опухолевым тканям создали рекомбинантный штамм, в котором делетирована область E1b55K. Этот репликационно компетентный аденовирус размножается в опухолевых клетках поздних стадий рака с мутантным *p53*, но не способен размножаться в нормальных клетках с *p53* дикого типа, что усиливает его противоопухолевую

избирательность [88]. Более сложную модификацию аденовируса *SG611* произвели J. Zhou и соавт. (2016). Учитывая тот факт, что в основе патогенеза лейкоза лежит, в частности, недостаточность экспрессии гена *VSTM1* и синтезируется теломераза, они создали аденовирус *SG611-VSTM1*, экспрессирующий *VSTM1* под контролем промотора цитомегаловируса. Таким образом, получили рекомбинантный вирус *SG611-VSTM1*, в котором объединены свойства онколитического вируса и вектора для генотерапии. В экспериментах на лейкозных клетках K562 как *in vitro*, так и *in vivo* *SG611-VSTM1* более активно индуцирует апоптоз, чем исходный вирус *SG611*, причем дополнительная обработка клеток низкими дозами даунорубина синергично усиливает индуцирующее апоптоз действие *SG611-VSTM1* [89]. На модели рака предстательной железы, трансплантированного в обе конечности мышей, показано, что онколитический аденовирус теломелизин (ОВР-301, репликационно компетентный аденовирус с промотором гена *hTERT* человека, поражающий клетки, экспрессирующие *hTERT*) при его внутриопухолевом введении эффективно подавляет рост контралатеральной опухоли и может быть использован для удаления метастатических поражений [90, 91].

В рекомбинантные вирусы могут быть введены гены, содержащие регуляторные элементы с тканеспецифическим действием, которые участвуют в регуляции экспрессии вирусных генов в конкретных тканях. Особо следует отметить возможности применения онколитических вирусов для элиминации метастазов (циркулирующих опухолевых клеток или их конгломератов) после удаления первичной опухоли. С использованием методов обратной генетики получен вариант онколитического *NDV* на основе мезогенного штамма *NDV-73T*, содержащий модификацию участка, кодирующего сайт расщепления белка слияния (F) (для снижения эффективности расщепления белка F) и инсерцию размером 198 нуклеотидов в межгенной области *HN-L*, что приводит к снижению уровня экспрессии вирусных генов и подавлению репликации в клетках птиц, но не млекопитающих. В тканях последних, за исключением гена вирусной полимеразы, экспрессия других вирусных генов никак не модулируется в результате межгенной инсерции *HN-L*. Показана также возможность создания варианта *NDV* для экспрессии чужеродного гена, который сохраняет способность к росту с высоким титром в клеточной культуре. При внутриопухолевом или внутривенном введении на модели мыши избирательная репликация рекомбинантного *NDV* в опухолевых клетках приводит к их гибели и обеспечивает ингибирование роста опухоли, что указывает на его функцию как онколитического вируса [92]. Т. Kojima и соавт. установили, что

виротерапия мышей с трансплантированными в кишечник клетками HT29 рака толстой кишки до хирургического удаления опухоли путем внутриопухолевого введения онколитического вируса ОВР-301 (теломелизин, аттенуированный аденовирус, содержащий элемент промотора гена *hTERT* человека) эффективно очищает регионарные лимфатические узлы от опухолевых клеток [93].

С целью усиления природной онколитической активности вируса осповакцины получен рекомбинантный штамм *VVdGF-ApoS24/2*, в геном которого встроен ген апоптина, индуцирующий апоптоз опухолевых клеток. На модели мышей с привитым раком Эрлиха после внутриопухолевого введения рекомбинантного штамма *VVdGF-ApoS24/2* вируса осповакцины обнаружено снижение числа опухолевых клеток в результате блока S-фазы митоза, т. е. противоопухолевый эффект апоптинпродуцирующего рекомбинантного штамма вируса осповакцины *in vivo* связан с блокированием клеточного цикла опухолевых клеток. [31].

Примером тонкого генетического программирования служит модификация с помощью микроРНК цитолитической функции входящего в семейство пикорнавирусов менговируса, который проявляет широкий диапазон клеточного тропизма и вызывает энцефалит и миокардит у многих видов млекопитающих. Аттенуация менговируса достигается путем укорочения полицитидинового участка в 5'-некодирующей области генома (NCR). Штамм *vMC₂₄* менговируса с поли(С)-укорочением приводит к значимой опухолевой регрессии у иммунокомпрометированных опухоленосущих мышей BALB/c с сингенными плазмацитомами MPC-11, что, однако, связано с недопустимо высоким уровнем токсичности. С целью повышения профиля безопасности в 5'-NCR генома штамма *vMC₂₄* ввели адресные для микроРНК (miR) последовательности, комплементарные miR-124 или miR-125 (повышенный уровень экспрессии в нервной ткани), miR-133 и miR-208 (повышенный уровень экспрессии в сердечной ткани) или miR-142 (контроль, повышенный уровень в гемопоэтических тканях). Установлено, что перенацеленные посредством микроРНК вирусы проявляют сниженный уровень репликации и киллинг клеток, экспрессирующих родственные микроРНК. Тестирование токсичности *in vivo* подтвердило, что miR-124, нацеленная на 5'-NCR, подавляет репликацию вируса в центральной нервной системе, тогда как miR-133 и miR-208, нацеленные на 3'-NCR, подавляют репликацию вируса в сердечной мышце. Вирус *vMC₂₄-NC* с двойным перенацеливанием (несущий miR-124, адресную для 5'-NCR, и miR-133/miR-208, совместно нацеленные на 3'-NCR) характеризуется отсутствием способности к репликации в нервной ткани

и сердечной мышце, но остается полностью онколитически активным при внутриопухолевом введении в дозе 10^6 TCID₅₀ (50 % инфекционной дозы в культуре ткани) и при внутривенном введении в дозе 10^7 – 10^8 TCID₅₀ опухоленесущим мышам BALB/c сингенными плазмацитомами MPC-11. Общая выживаемость обработанных генетически модифицированным штаммом *vMC₂₄-NC* менговируса опухоленесущих мышей значимо увеличивается по сравнению с контрольной группой. Таким образом, перенацеленные посредством микроРНК менговирусы служат высокоперспективной платформой онколитической виротерапии, которая представляет интерес для клинической практики [94].

Апробация способов лечения опухолей онколитическими вирусами

В настоящее время в пре- и клинических исследованиях получены четкие доказательства того, что виротерапия онкологических заболеваний может занять достойное место в ряду других традиционных методов лечения [95]. Тестируемые в качестве противоопухолевых средств онколитические вирусы либо выбраны из существующих в природе, либо получены методом генной инженерии. Онколитические вирусы проявляют опухолевую селективность как *in vitro*, так и *in vivo* при внутриопухолевом, внутрибрюшинном или внутривенном введении. Одно из первых сообщений о клинических испытаниях в 2001 г. онколитического вируса относится к аденовирусу *ONYX-015* с делегированным геном *E1B-55kD*. Свыше 250 больных различными типами рака, соответствующего по 10 клиническим признакам фазам I–III, получили курс инъекций *ONYX-015*, которые хорошо переносились в дозе 2×10^{12} частиц *ONYX-015* при внутриопухолевом, внутрибрюшинном, внутривенном введении и введении в печеночную артерию. Репликация аденовируса *ONYX-015* была опухолеселективной, но зависела от гистологии опухоли. Частота регрессии локальных опухолей составила 0–14 %, но в комбинации с химиотерапией зарегистрирована значимая противоопухолевая активность [96].

К природным онколитическим вирусам, которые могут быть использованы в исходном немодифицированном виде, относятся *NDV*, вирус везикулярного стоматита, парвовирусы [38], некоторые штаммы вируса кори, реовирусы, которые селективно реплицируются в опухолевых клетках. Y. Nishiyama и соавт. для лечения больных раком молочной железы и плоскоклеточным раком головы и шеи успешно применили репликативно-компетентный природный мутант *HF10* вируса герпеса [97]. Клинические испытания (фаза I) онколитического герпесвируса *G207* у больных злокачественной глиомой показали, что его однократная внутриопухолевая инъекция у 8 из

21 больных вызывает, по данным МРТ, значимое уменьшение объема опухоли [98]. После многократного внутривенного введения онколитического *NDV* (штамм *HUJ*) 14 больным рецидивирующей мультиформной глиобластомой у 1 больного произошла полная регрессия опухоли, у 3 больных продолжительность жизни увеличилась более чем на 6 лет [99].

Для лечения злокачественных глиом, наиболее распространенных заболеваний головного мозга с чрезвычайно плохим прогнозом (средняя выживаемость больных не превышает 14 мес, и мало надежды на прорыв как в областях лекарственной, так и лучевой терапии) изучена возможность использования онколитических вирусов. В статьях А.О. Сосновцевой [100–101], а также большом обобщающем обзоре [102], посвященном виротерапии глиом, представлены данные клинических исследований за последние 25 лет. Показано, что онколитическое действие на глиомы с разной степенью эффективности оказывают вирусы различных семейств, в том числе вирусы герпеса, *NVD*, аденовирусы, реовирусы, парвовирусы и др. Причем во всех клинических испытаниях фаз I–III отмечается положительная динамика терапии заболевания и низкая токсичность лечения. Если учитывать тот факт, что больные глиобластомой обычно уже перенесли хирургическое лечение и получают облучение и кортикостероиды, виротерапия не только не снижает качество жизни, но и оказывает выраженное иммуномодулирующее действие. В обзоре обсуждают существование корреляции между индукцией иммунитета и противоопухолевым действием вирусов в зависимости от генотипа опухоли, генотипа вируса и противоопухолевого иммунного ответа, стимулированного вирусной инфекцией [103].

Как уже упоминалось ранее, онколитические вирусы оказывают не только непосредственно цитотоксическое действие на опухоли, но и стимулируют иммунитет. В частности, *NDV* способен выступать в качестве адъюванта, поскольку стимулирует активность Т-лимфоцитов, индукцию цитокинов, RANTES, IL-10, а также TNF- α , который повышает Т-хелперную активность. Кроме того, *NDV*, попадая в опухолевые клетки, запускает в них синтез стрессовых белков, в частности HSP70, что может быть использовано для получения аутологичных вакцин. Лечение 36 больных с диссеминированными, резистентными к химио- и лучевой терапии опухолями различных локализаций (рак молочной железы, меланома, рак яичника) аутологичной вакциной с престоимуляцией *NDV* привело к полному исчезновению опухолевых узлов через 5–6 курсов терапии с длительностью ремиссий в среднем 11 мес [104]. В некоторых случаях онколитические вирусы используют в качестве противоопухолевых вакцин. Возможности иммунотерапии для лечения онкологических заболеваний

в настоящее время ограничены как токсичностью, так и невысокой эффективностью. Использование *NDV* показало, что опухолевые клетки могут быть уничтожены как непосредственно вирусом, так и через активацию иммунной системы. Неoadьювантная иммунотерапия больных раком молочной железы вызывает стабилизацию заболевания у всех 30 больных, а у 18 больных индуцирует лечебный метаморфоз опухоли [105]. Пока остаются неясными механизмы реализации противовирусного и противоопухолевого иммунитета. У онкологических больных с генерализованными стадиями заболевания может сохраняться достаточный резерв иммунитета для элиминации вируса, поэтому, вероятно, будет целесообразно использовать виротерапию после удаления первичной опухоли для предотвращения ее рецидивирования и метастазирования. Изучение возможностей влияния на эффективность действия онколитических вирусов цитостатических и/или лучевых средств, иммунотерапевтических средств, а также потенцирование их действия важно для применения виротерапии в клинических схемах. Например, учитывая тот факт, что стандартом лечения распространенной саркомы мягких тканей служит химиотерапия доксорубицином или комбинацией доксорубицина с ифосфамидом, исследована эффективность лечения хомячков и мышей с установившимися опухолями саркомы мягких тканей комбинацией онколитического (репликативно-компетентного в клетках, дефектных по *p16/Rb*) аденовируса *CGTG-102* и комбинации доксорубицина с ифосфамидом. Установлено, что доксорубицин и ифосфамид как по отдельности, так и совместно синергично увеличивают эффективность киллинга клеток саркомы мягких тканей, что создает предпосылки исследования возможности использования комбинации этого аденовируса и цитостатиков [106]. Для лечения рака толстой кишки запатентовано использование мезогенного варианта *NDV* линии МК107 в комбинации с фторпиримидинами и камптотецинами [107]. Кроме того, в преclinical и клинических испытаниях получены данные о том, что использование репликативно-компетентных вирусов в комбинации с химио- и лучевой терапией оказывает хороший клинический эффект [80, 108]. Аденовирус *ONYX-015* – первый среди вирусов, примененных в комплексном лечении больных [27].

Как следует из вышеизложенного, действие виротерапии может быть синергично усилено комбинированием с рутинно применяемыми цитотоксическими средствами. Однако некоторые современные таргетные препараты, а именно ингибиторы тирозинкиназ, такие как сорафениб, регорафениб и пазопаниб, оказывают не только противоопухолевое, но и антибактериальное и противовирусное действие. Показано, что эти препараты ингибируют развитие,

в частности, серотипа 5 аденовируса, варианты которого используются в качестве основы для получения онколитических вирусов [109]. По-видимому, в каждом конкретном случае необходимо проверять совместимость компонентов либо применять их последовательно, учитывая тот факт, что препараты, используемые в химиотерапии опухолей, могут как потенцировать действие виротерапии, так и ослаблять его. L. M. Berghauer Pont и соавт. (2015 г.) провели скрининг 446 лекарственных средств на культуре клеток глиобластомы, подобных стволовым, обработанных онколитическим вирусом *Delta24-RGD*. На этой модельной системе выявили 4 вирусных сенсibilизатора: флуфеназин, индирубин, лопепрамин и ранолазин, которые не только синергично с вирусом *Delta24-RGD* индуцировали гибель клеток глиобластомы, но так же синергично увеличивали киллинг клеток под действием ряда других онколитических вирусов [110].

При проведении большинства клинических испытаний используют внутриопухолевую доставку вирусов. Очевидно, что отработка методики системного введения вирусов при лечении онкологических больных значительно расширит возможности виротерапии. Получены данные о максимально переносимом титре вирусов *PV701* и *ONYX-015* при внутривенном введении [111]. Исследована возможность введения в печеночную артерию вируса *ONYX-015* при лечении больных раком толстой и прямой кишки с метастазами в печени [112]. Следует отметить, что потенциал локорегионарного и системного лечения онколитическими вирусами пока не раскрыт, что предполагает необходимость разработки надежных преclinical моделей предсказания результатов лечения человека. Ответы на вопросы, касающиеся виремии, клиренса вирусов, гуморального и клеточного иммунного ответа, распространения вируса от опухоли к опухоли (при множественных опухолях), повышения устойчивости вируса в организме могут дать только исследования на человеке.

Среди вышеупомянутых природных онколитических вирусов в человеческой популяции широко распространены реовирусы, которые часто выявляют в дыхательных и пищеварительных путях человека. С этими вирусами не связывают серьезных заболеваний, но они могут быть полезны для лечения онкологических заболеваний. Показано, что реовирусы поражают преимущественно клетки с активированными генами семейства *RAS* или с активированными сигнальными путями *RAS*, но не влияют на нормальные клетки [40, 113]. Такая избирательность может представлять большой интерес для онкологов, поскольку примерно в 60–80 % опухолей человека активированы пути онкогена *Ras*. В опухолевых клетках с активированными путями *RAS* реовирусы свободно

реплицируются и, как правило, лизируют эти клетки. После того как инфицированная клетка погибает, вновь синтезированные вирионы становятся способными инфицировать соседние опухолевые клетки. Такой процесс продолжается до тех пор, пока в наличии имеются клетки с активированными путями RAS либо пока вирус не будет элиминирован клетками иммунной системы. Однако даже высоковирулентные вирусы поражают не все опухолевые клетки в чувствительных к такому вирусу опухолях, что может частично объясняться внутриопухолевой гетерогенностью. Для преодоления этого эффекта может быть использована комбинация типов или штаммов онколитических вирусов.

Сравнительное исследование цитопатического эффекта природного реовируса линии *Dearing* серотипа 3 на клетки медуллобластомы и нормальные культивируемые фибробласты показывает, что цитопатический эффект на клетках медуллобластомы проявляется в течение 4 дней, в то время как фибробласты остаются интактными [114]. Реовирусы значительно усиливают цитотоксический эффект цисплатина на клетки глиобластомы. Компания Oncolytic Biotech Inc производит на основе реовирусов противоопухолевый препарат реолизин, который успешно проходит клинические испытания в Великобритании, США и Канаде [115]. В настоящее время идет оптимизация методов введения реолизина при различных онкологических заболеваниях, в частности при лечении глиом и меланомы человека [116, 117]. В Латвии для лечения больных меланомой применяется иммуномодулятор вирусного происхождения RIGVIR – генетически модифицированный онколитический непатогенный эховирус (*ECHO-7*), который в 2004 г. апробирован и зарегистрирован для виро-терапии, а с 2011 г. включен в список компенсируемых лекарственных средств для больных меланомой. Клинически показано, что RIGVIR непатогенен для человека и животных, проявляет онкотропное, онколитическое и иммуномодулирующее действия в отношении таких опухолей, как меланома, рак желудка, рак толстой и прямой кишки, рак поджелудочной железы, рак почки, рак легкого, рак матки, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, различные виды сарком. Основа противоопухолевого действия препарата RIGVIR – вирусный онколиз в комбинации с реакцией иммунологического отторжения опухоли [49]. Проведенный ретроспективный анализ эффективности RIGVIR у 79 больных меланомой на субстадиях IB, IIA, IIB и IIC (после удаления первичной опухоли) показал, что RIGVIR значительно повышает выживаемость больных, снижая летальность в 4,4–6,6 раза. Препарат RIGVIR также значительно увеличивает выживаемость больных на ранних стадиях меланомы без проявления побочных эффектов [118].

На сегодняшний день в клиническую практику введено 2 препарата на основе репликационно-компетентных вирусов – Oncorine (Китай) [119] для лечения опухолей головы и шеи и Imlygic (США) для лечения меланомы [120]. Целый ряд вирусов в настоящее время проходят клинические испытания на больных раком различных локализаций и будут доступны для клиницистов в самое ближайшее время [121–123].

Российские исследователи также проявляют интерес к использованию вирусов в биотерапии опухолей. В ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» создана перевиваемая культура клеток 293, которая может быть использована для культивирования противоопухолевого препарата канцеролизин, представляющего собой мутантный вариант аденовируса *Adel2*, который с эффективностью, близкой к вирусу дикого типа, инфицирует опухолевые клетки, дефектные по *p53* [124]. Введение мышам с трансплантируемой опухолью HeLa канцеролизина (клетки 293) предотвращает развитие первичной опухоли и ее метастазов. Клетки 293 рекомендованы для производства препаратов для лечения онкологических больных [125].

Исследования по виро-терапии опухолей ведутся также в Новосибирском государственном университете, Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Институте цитологии и генетики СО РАН, Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Национальном исследовательском университете им. Н.И. Пирогова, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НИИ экспериментальной и клинической медицины (Новосибирск) и ряде других научных центров России.

Заключение

Из-за недостаточной эффективности и высокой токсичности классических противоопухолевых средств, применяемых для химиотерапии рака, которая часто сопровождается дисфункцией органов, тканей, иммунной и кроветворной систем, во всем мире активно идет поиск новых возможностей уничтожения опухолевых клеток. Из всех групп существующих противоопухолевых средств репликативно-компетентные онколитические вирусы обладают наиболее привлекательным фармакологическим профилем из-за их специфической способности реплицироваться и распространяться в опухолевой ткани. Следует отметить, что наряду с хорошей переносимостью препараты на основе онколитических вирусов могут вводиться адресно – внутриопухолево (солидные опухоли), внутривенно (гемобластомы), местно (меланома), вагинально (рак шейки матки), интраназально или посредством ингаляционного спрея (рак легкого). Опыт применения онколитических вирусов

свидетельствует об относительной безопасности и выраженном синергическом эффекте при комбинировании с другими средствами химио- и лучевой терапии, но недостаточно высокой эффективности при монотерапии, что указывает на необходимость разработки новых эффективных схем лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Russell S.J., Peng K.W., Bell J.C. Oncolytic virotherapy. *Nat Biotechnol* 2012; 30:658–70. DOI:10.1038/nbt.2287.
- Святченко В.А., Тарасова М.В., Нетесов С.В. и др. Онколитические аденовирусы в терапии злокачественных новообразований: современное состояние и перспективы. *Молекулярная биология* 2012;46(4):556–69. [Sviatchenko V.A., Tarasova M.V., Netesov S.V., Chumakov P.M. Oncolytic adenoviruses in anti-cancer therapy: current status and perspectives. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology* 2012;46(4):556–69 (In Russ.)].
- Кочнева Г.В., Сиволобова Г.Ф., Юдина К.В. и др. Онколитические поксвирусы. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология* 2012;1:8–15. [Kochneva G.V., Sivolobova G.F., Iudina K.V. et al. Oncolytic poxviruses. *Molekuliarnaia genetika, mikrobiologiya i virusologiya = Molecular Genetics, Microbiology and Virology* 2012;1:8–15 (In Russ.)].
- Матвеева О.В., Кочнева Г.В., Нетесов С.В. и др. Механизмы онколитического действия парамиксовируса Сендай. *Acta Naturae* 2015;7(2):6–17. [Matveeva O.V., Kochneva G.V., Netesov S.V., et al. Mechanisms of oncolysis by paramyxovirus Sendai. *Acta Naturae* 2015;7(2):6–16 (In Russ.)].
- Баклаушев В.П., Горяинов С.А., Потапов А.А. и др. Онколитические вирусы в лечении низкодифференцированных глиом. *Клиническая практика* 2015;2:46–59. [Baklaushev V.P., Goryainov S.A., Pavlova G.V. et al. Oncolytic viruses in high-grade gliomas treatment. *Klinicheskaiia praktika = Clinical praktike* 2015;2:46–59 (In Russ.)].
- Donina S., Strēle I., Proboka G. et al. Adapted ECHO-7 virus Rigvir immunotherapy (oncolytic virotherapy) prolongs survival in melanoma patients after surgical excision of the tumour in a retrospective study. *Melanoma Res* 2015;25(5):421–26. DOI: 10.1097/CMR.000000000000180. PMID: 26193376.
- Ring C.J. Cytolytic viruses as potential anti-cancer agents. *Gen Virol* 2002;83:491–502. DOI: 10.1099/0022-1317-83-3-491. PMID: 11842243.
- de Pace N.G. Sulla scomparsa di un enorme cancro vegetante del collo dell'utero senza cura chirurgica. *Ginecologia* 1912;9:82–8.
- Приедите И.Ю., Гарклава Р.Р., Муцениеце А.Я. Лечение больных раком желудка после паллиативных операций. *Материалы III конференции онкологов ЭССР, ЛитССР и ЛатвССР. Рига, 1971. 77 с.* [Priedite I.Yu., Garklava R.R., Mutsienitsene A.Ya. Treatment of patients with gastric cancer after palliative operations. *Proceedings of the III Conference of Oncologists of the ESSR, the Lithuanian SSR and the Latvian SSR. Riga, 1971. 77 p.* (In Russ.)].
- Муцениеце А.Я. Онкотропизм вирусов и проблема виротерапии злокачественных опухолей. *Рига: Зинатне, 1972. 442 с.* [Mutsienitsene A.Ya. Oncotropism of viruses and the problem of virotherapy of malignant tumors. *Riga: Zinatne, 1972. 442 p.* (In Russ.)].
- Муцениеце А.Я., Фердат А.К. Феномен усиления иммуногенности опухолевых клеток вирусами. *Вирусы в терапии опухолей. Рига: Зинатне, 1978. С. 5–34.* [Mutsienitsene A.Ya., Ferdat A.K. The phenomenon of increased immunogenicity of tumor cells by viruses. *Viruses in the treatment of tumors. Riga: Zinatne, 1978. P. 5–34* (In Russ.)].
- Моисеев В.М., Балдуева И.А., Хансон К.П. Вакциноterapia злокачественных опухолей. *Вопросы онкологии* 1999;45(3):327–32. [Moiseenko V.M., Baldueva I.A., Khanson K.P. Vaccination therapy for malignant tumors. *Voprosy onkologii = Problems of Onkology* 1999;45(3):327–32 (In Russ.)].
- Voroshilova M.K. Potential use of non-pathogenic enteroviruses for control of human disease. *Prog. Med. Virol.* 1989;36:191–202. PMID: 2555836.
- Martuza R., Malick A., Markert J. et al. Experimental therapy of human glioma by means of a genetically engineered virus mutant. *Science* 1991;252:854–6. DOI:10.1126/science.1851332. PMID: 1851332.
- Pesonen S., Nokisalmi P., Escutenaire S. et al. Prolonged systemic circulation of chimeric oncolytic adenovirus Ad5/3-Cox2LD24 in patients with metastatic and refractory solid tumors. *Gene Ther* 2010;17:892–904. DOI: 10.1038/gt.2010.17. PMID: 20237509.
- Калинин В.Л. Введение в молекулярную вирусологию. СПб.: СПбГТУ, 2002. 120 с. [Kalinin V.L. Introduction to molecular virology. SPb.: SPbSTU, 2002. 120 p. (In Russ.)]. Graham F.L., Prevec L. Manipulation of adenovirus vectors. *Methods in Molecular Biology* 1991;7:109–28. DOI: 10.1385/0-89603-178-0:109.
- Garber K. China approves world's first oncolytic virus therapy for cancer treatment. *J Nat Canc Inst* 2006;98:298–300. DOI: 10.1093/jnci/djj111. PMID: 16507823.
- Bischoff J.R., Kim D.H., Williams A. et al. An adenovirus mutant that replicates selectively in p53-deficient human tumor cells. *Science* 1996;274:373–6. DOI:10.1126/science.274.5286.373. PMID: 8832876.
- Shirakawa T. The current status of adenovirus-based cancer gene therapy. *Mol Cells* 2008;25(4):462–6. PMID: 18460898.
- Hanna E., Quick J., Libutti S.K. The tumour microenvironment: a novel target for cancer therapy. *Oral Dis* 2009;15:8–17. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2008.01471.x. PMID: 18992016.
- Cerullo V., Pesonen S., Diaconuet I. et al. Oncolytic adenovirus coding for granulocyte macrophage colony-stimulating factor induces antitumoral immunity in cancer patients. *Canc Res* 2010;70:4297–309. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3567. PMID: 20484030.
- Kosaka T., Davydova J., Ono H.A. et al. Imaging and antitumoral effect of a cyclo-oxygenase 2-specific replicative adenovirus for small metastatic gastric cancer lesions. *Anticancer Res* 2015;35:5201–10. PMID: 26408678.
- Hardcastle J., Kurozumi K., Dmitrieva N. et al. Enhanced antitumor efficacy of vasculostatin (Vstat120) expressing oncolytic HSV-1. *Mol Ther* 2010;18:285–94. DOI: 10.1038/mt.2009.232. PMID: 19844198.
- Manservigi R., Argnani R., Marconi P. HSV recombinant vectors for gene therapy. *Open Virol J* 2010;4:123–56.

- DOI: 10.2174/1874357901004030123. PMID: 20835362.
25. Reid V., Yu Z., Schuman T. et al. Herpes oncolytic therapy of salivary gland carcinomas. *Int J Canc* 2008;122:202–8. DOI: 10.1002/ijc. 23030. PMID: 17764117.
 26. Aghi M., Martuza R.L. Oncolytic viral therapies – the clinical experience. *Oncogene* 2005;24:7802–16. DOI: 10.1038/sj. onc. 1209037. PMID: 16299539.
 27. Currier M.A., Gillespie R.A., Sawtell N.M. et al. Efficacy and safety of the oncolytic herpes simplex virus rRp450 alone and combined with cyclophosphamide. *Mol Ther* 2008;16:879–85. DOI: 10.1038/mt.2008.49. PMID: 18388918.
 28. Thorne S.H., Tae-Ho H. Hwang, O’Gorman W.E. et al. Rational strain selection and engineering creates a broad-spectrum, systemically effective oncolytic poxvirus, JX-963. *J Clin Invest* 2007;117:3350–8. DOI: 10.1172/JCI32727. PMID: 17965776.
 29. Lee J., Roh M., Lee Y. et al. Oncolytic and immunostimulatory efficacy of a targeted oncolytic poxvirus expressing human GM-CSF following intravenous administration in a rabbit tumor model. *Canc Gene Ther* 2010;17:73–9. DOI: 10.1038/cgt.2009.50. PMID: 19629143.
 30. Зонов Е.В., Кочнева Г.В., Тупицина А.В., Рябчикова Е.И. Противоопухолевый эффект апоптин-продуцирующего рекомбинантного штамма вируса осповакцины *in vivo* связан с блокированием митотического деления опухолевых клеток. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология 2016;34(4):154–9. [Zonov E.V., Tupitsyna A.V., Ryabchikova E.I., Kochneva G.V. The *in vivo* antitumor effect of the apoptin-producing recombinant vaccinia virus strain is associated with blockage of mitotic division of cancer cells. *Molekuliarnaia genetika, mikrobiologiya i virusologiya = Molecular Genetics, Microbiology and Virology* 2016;34(4):154–9 (In Russ.)].
 31. Tattersall P. The evolution of parvoviral taxonomy. In *The parvoviruses*. London: Hodder Arnold, 2006. Pp. 5–14.
 32. Maxwell I.H., Terrell K.L., Maxwell F. Autonomous parvovirus vectors. *Methods* 2002;28(2):168–81. DOI:10.1016/s1046-2023(02)00221-9. PMID: 12413415.
 33. Cornelis J.J., Deleu L., Koch U. et al. Parvovirus oncosuppression in “The parvoviruses”. London: Hodder Arnold, 2006. P. 365–84. DOI:10.1201/b13393-31.
 34. Moehler M.H., Zeidler M., Wilsberg V. et al. Parvovirus H-1-induced tumor cell death enhances human immune response *in vitro* via increased phagocytosis, maturation, and cross-presentation by dendritic cells. *Hum Gene Ther* 2005;16(8):996–1005. DOI: 10.1089/hum.2005.16.996. PMID: 16076257.
 35. Rommelaere J., Geletneky K., Angelova A.L. et al. Oncolytic parvoviruses as cancer therapeutics. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010;21(2–3):185–95. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2010.02.011. PMID: 20211577.
 36. Bhat R., Dempe S., Dinsart C. et al. Enhancement of NK cell antitumor responses using an oncolytic parvovirus. *Int J Cancer* 2011;128:908–19. DOI: 10.1002/ijc.25415. PMID: 20473905.
 37. Geletneky K., Herrero Y.C. M., Rommelaere J. et al. Oncolytic potential of rodent parvoviruses for cancer therapy in humans: a brief review. *J Vet Med* 2005;52:327–30. DOI: 10.1111/j.1439-0450.2005.00877.x. PMID: 16316394.
 38. Hashiro G., Loh P.C., Yau J.T. The preferential cytotoxicity of reovirus for certain transformed cell lines. *Arch Virol* 1977;54(4):307–15. DOI:10.1007/bf01314776. PMID: 562142.
 39. Coffey M.C., Strong J.E., Forsyth P.A. et al. Reovirus therapy of tumors with activated Ras pathway. *Science* 1998;282:1332–4. DOI:10.1126/science. 282.5392.1332. PMID: 9812900.
 40. Clarke P., Tyler K.L. Down-regulation of cFLIP following reovirus infection sensitizes human ovarian cancer cells to TRAIL-induced apoptosis. *Apoptosis* 2007;12:211–23. DOI: 10.1007/s10495-006-0528-4. PMID: 17136319.
 41. Kilani R.T., Tamimi Y., Hanel E.G. et al. Selective reovirus killing of bladder cancer in a coculture spheroid model. *Virus Res* 2003;93(1):1–12. DOI:10.1016/s0168-1702(03)00045-5. PMID: 12727337.
 42. Samson A., Bentham M., Scott K. et al. Oncolytic reovirus as a combined antiviral and antitumor agent for the treatment of liver cancer. *Gut* 2018;67(3):562–73. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312009. PMID: 27902444.
 43. Thirukkumaran C.M., Nodwell M.J., Hirasawa K., et al. Oncolytic viral therapy for prostate cancer: efficacy of reovirus as a biological therapeutic. *Cancer Res* 2010;70(6):2435–44. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-240. PMID: 20215509.
 44. Suskind R.G., Huebner R.J., Rowe W.P. et al. Viral agents oncolytic for human tumors in heterologous host. *OncoLytic effect of Coxsackie B viruses. Proc Soc Biol Med* 1957;94:309–18. DOI:10.3181/00379727-94-22931. PMID: 13408245.
 45. Ворошилова М.К., Ваганова Н.Т. Опыт лечения больных опухолями желудочно-кишечного тракта живыми энтеровирусными вакцинами. Материалы симпозиума по вирусному онколизу и искусственной гетерогенизации опухолей. 1969. [Voroshilov M.K., Vaganova N.T. Experience in treating patients with gastrointestinal tumors with live enterovirus vaccines. Materials of the Symposium on Viral Oncolysis and Artificial Heterogenization of Tumors 1969. (In Russ.)].
 46. Goetz C., Gromeier M. Preparing an oncolytic poliovirus recombinant for clinical application against glioblastoma multiforme. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010;21:197–203. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2010.02.005. PMID: 20299272.
 47. Shafren D.R., Sylvester D., Johansson E. et al. Oncolysis of human ovarian cancers by Echovirus Type 1. *Int J Cancer* 2005;115:320–8. DOI: 10.1002/ijc. 20866. PMID: 15688406.
 48. Муцениеце А.Я., Фелдмане Г.Я., Шаповалова Е.А. и др. Биотерапия иммуномодуляторами вирусной природы RIGVIR и LARIFANS для профилактики прогресси злокачественных опухолей: клинический опыт с 1968. *Российский биотерапевтический журнал* 2007;6(1):61. [Mutsienitsene A.Ya., Feldmane G.Ya., Shapovalova E.A. Biotherapy of viral immunomodulators RIGVIR and LARIFANS for the prevention of progression of malignant tumors: clinical experience since 1968. *Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal* 2007;6(1):61. (In Russ.)].
 49. Haley E.S., Au G.G., Carlton B.R. et al. Regional administration of oncolytic echovirus 1 as a novel therapy for the peritoneal dissemination of gastric cancer. *J Mol Med* 2009;87:385–99. DOI: 10.1007/s00109-008-0433-0. PMID: 19139835.
 50. Toyoda H., Yin J., Mueller S. et al. Oncolytic treatment and cure of neuroblastoma by a novel attenuated poliovirus in a novel poliovirus-susceptible animal model. *Cancer Res* 2007;67:2857–64. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3713. PMID: 17363609.
 51. Gromeier M., Lachmann S., Rosenfeld M.R. et al. Intergeneric poliovirus recombinants for the treatment of malignant glioma. *Proc Natl Acad Sci. USA* 2000;97:6803–8. PMID: 10841575.

52. Zamarin D., Palese P. Oncolytic Newcastle disease virus for cancer therapy: old challenges and new directions. *Future Microbiol* 2012;7:347–67. DOI: 10.2217/fmb.12.4. PMID: 22393889.
53. Lorence R., Reichard K., Katubig B. et al. Complete regression of human neuroblastoma xenografts in athymic mice after local Newcastle disease virus therapy. *J Nat Cancer Inst* 1994;86(16):1228–34. DOI:10.1093/jnci/86.16.1228. PMID: 8040891.
54. Galanis E. Therapeutic potential of oncolytic measles virus: promises and challenges. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:620–5. DOI: 10.1038/clpt.2010.211. PMID: 20881957.
55. Peng K.-W., Hadae E. M., Anderson B. D. et al. Pharmacokinetics of oncolytic measles virotherapy: eventual equilibrium between virus and tumor in an ovarian cancer xenograft model. *Canc Gene Ther* 2006;13:732–8. DOI: 10.1038/sj.cgt.7700948. PMID: 16543921.
56. Msaouel P., Iankov I. D., Allen C. et al. Noninvasive imaging and radiovirotherapy of prostate cancer using an oncolytic measles virus expressing the sodium iodide symporter. *Mol Ther* 2009;17:2041–8. DOI: 10.1038/mt.2009.218. PMID: 19773744.
57. Altomonte J., Marozin S., Schmid R. M. et al. Engineered Newcastle disease virus as an improved oncolytic agent against hepatocellular carcinoma. *Mol Ther* 2010;18:275–84. DOI: 10.1038/mt.2009.231. PMID: 19809404.
58. Gainey M. D., Manuse M. J., Parks G. D. A hyperfusogenic F protein enhances the oncolytic potency of a paramyxovirus simian virus 5 P/V mutant without compromising sensitivity to type I interferon. *J Virol* 2008;82:9369–80. DOI: 10.1128/JVI.01054–08. PMID: 18667520.
59. Pap M., Bator J., Szeberenyi J. Sensitivity of human malignant melanoma cell lines to Newcastle disease virus. *Anticancer Res* 2015;35:5401–6. PMID: 26408702.
60. Матвеева О. В., Кочнева Г. В., Нетесов С. В. и др. Механизмы онколитического действия парамиксовируса Сендай. *Acta Naturae* 2015;7(2):617. [Matveeva O. V., Kochneva G. V., Netesov S. V. et al. Mechanisms of Oncolysis by Paramyxovirus Sendai. *Acta Naturae* 2015;7(2):6–16 (In Russ.)].
61. Zeng D., Zang T., Zhou S. et al. Protonic analysis gastric cancer cells treated with vesicular stomatitis virus matrix protein. *Protein J* 2011;30:308–17. DOI: 10.1007/s10930-011-9331-3. PMID: 21574062.
62. Kournioti C., Park M.-S., Garcia-Sastre A. et al. Syncytia induction enhances the oncolytic potential of vesicular stomatitis virus in virotherapy for cancer. *Cancer Res* 2004;64:3265–70. DOI:10.1016/j.ymthe.2004.06.980. PMID: 15126368.
63. Zhang K., Matsui Y., Hadaschik B. A. et al. Down-regulation of type I interferon receptor sensitizes bladder cancer cells to vesicular stomatitis virus-induced cell death. *Int J Cancer* 2010;127(4):830–8. DOI: 10.1002/ijc.25088. PMID: 19957332.
64. Шлезингер М. Д. Репликация тогавирусов. В кн.: Вирусология. Под ред. Б. Филдса, Д. Найпа. М., 1989. Т. 2. С. 343–366. [Shlezinger M. D. Replication of togaviruses. In: *Virology*. Ed. B. Fields, D. Nuyra. Moscow, 1989. Vol. 2. Pp. 343–66. (In Russ.)].
65. Рогозин Е. А., Уразова Л. Н., Ильинских Н. Н. Влияние вируса венецуэльского энцефаломиелита на жизнеспособность и уровень цитогенетических нарушений в клетках карциномы Эрлиха in vitro. *Экспериментальная онкология* 1999;21(1):70–2. [Rogozin E. A., Urazova L. N., Il'inskikh N. N. The effect of Venezuelan encephalomyelitis virus on viability and the level of cytogenetic disorders in Ehrlich carcinoma cells in vitro. *Experimental oncology* 1999;21(1):70–2 (In Russ.)].
66. Рогозин Е. А., Уразова Л. Н., Серебров В. Ю. Изменения цитологических показателей опухоли Эрлиха, индуцированные комплексной терапией винкристином и вакцинным штаммом вируса венецуэльского энцефаломиелита. *Сибирский научный медицинский журнал* 2003;2:121–4. [Rogozin E. A., Urazova L. N., Serebrov V. Yu. Experimental therapy of Ehrlich carcinoma with vincristine and the vaccine Venezuelan encephalomyelitis virus strain and its cytological evolution. *Sibirskiy naushniy medicinskiy journal = Siberian scientific medical journal* 2003;2:121–4 (In Russ.)].
67. Громова А. Ю. Противоопухолевые свойства вакцинного штамма вируса венецуэльского энцефаломиелита и его онколизата. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. СПб., 1999. [Gromova A. Yu. Antitumor properties of the vaccine strain of Venezuelan encephalomyelitis virus and its oncolysate. *Abstr. dissertation (Biology)*. St. Petersburg, 1999 (In Russ.)].
68. Shino Y., Sunouchi K., Asano T. et al. Patent № 7270812 B2, Sep. 18, 2007. Pharmaceutical composition for treatment of cancers.
69. Ito H., Aoki H., Kuhnel F. et al. Autophagic cell death of malignant glioma cells induced by a conditionally replicating adenovirus. *J Nat Cancer Inst* 2006;98:625–36. DOI: 10.1093/jnci/djj161. PMID: 16670388.
70. García M. A., Krupa M., Esteban M. Antitumor activity of oncolytic vaccinia virus expressing the interferon-induced dsRNA dependent protein kinase PKR. *An R Acad Nac Farm* 2010;76(3):327–42.
71. Mundschau L., Faller D. Oncogenic ras induces an inhibitor of double-strand RNA-dependent eukaryotic initiation factor 2a-kinase activation. *J Biol Chem* 1992;267:23092–98.
72. Smith K. D., Mezhr J. J., Bickenbach K. et al. Activated MEK suppresses activation PKR and enables efficient replication and in vivo oncolysis by delthagamma(1) 34,5 mutants of herpes simplex virus 1. *J Virol* 2006;80:1110–20. DOI: 10.1128/JVI.80.3.1110-1120.2006. PMID: 16414988.
73. Корчагина К. В., Губанова Н. В., Максимова Д. А. и др. Морфологическое изучение влияния вируса болезни Ньюкасла штамма ndv/adigea/duck/8 на ультраструктурную организацию нормальных и опухолевых клеток человека в культуре. *Вестник НГУ. Серия Биология, Клиническая медицина* 2012;10(2):84–93. [Korchagina K. V., Gubanova N. V., Maksimova D. A. et al. Morphological study of influence of Newcastle disease virus strain ndv/adigea/duck/8 on ultrastructural organization of normal and cancer cells in vitro. *Bulletin of the NSU. Biology Series. Clinicheskaya Medicina = Clinical Medicine* 2012;10(2):84–93 (In Russ.)].
74. Volgestein B., Lane D., Levine A. J. Surfing the p53 network. *Nature* 2000;408:307–10. DOI: 10.1038/35042675. PMID: 11099028.
75. Chen G., Zhang S., He X. et al. Clinical utility of recombinant adenoviral human p53 gene therapy: current perspectives. *OncoTargets Ther* 2014;7:1901–9. DOI: 10.2147/OTT.S50483. PMID: 25364261.
76. Querido E., Blanchette P., Yan Q. et al. Degradation of p53 by adenovirus E4orf6 and E1B55K proteins occurs via a novel mechanism involving a cullin-containing complex. *Genes Dev* 2001;15:3104–17. DOI: 10.1101/gad.926401. PMID: 11731475.
77. Greenblatt M. S., Bennett W. P., Hollstein M. et al. Mutation in the p53 suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res*

- 1994;54:4855–78. DOI:10.1016/0169-5002(94)92083-4. PMID: 8069852.
78. Tollefson A.E., Ryser J.S., Scaria A., et al. The E3–11.6 kDa adenovirus death protein (ADP) is required for efficient cell death: characterization of cells, infected with adp mutants. *Virology* 1996;220:152–62. DOI: 10.1006/viro.1996.0295. PMID: 8659107.
79. Khuri F.A., Nemunaitis J., Ganly I. et al. A controlled trial of intratumoral ONYX-015, a selectively-replicating adenovirus, in combination with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer. *Nat Med* 2000;6:879–85. DOI:10.1038/78638. PMID: 10932224.
80. Nemunaitis J., Tong A.W., Nemunaitis M. et al. A phase I study of telomerase – specific replication competent oncolytic adenovirus (telomelysin) for various solid tumors. *Mol Ther* 2010;18:429–34. DOI:10.1038/mt.2009.262.
81. Nakagawa T., Tanaka H., Shirakawa T. et al. Cyclooxygenase 2 Promoter – Based Replication-Selective Adenoviral Vector for Hypopharyngeal Cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135(3):282–6. DOI: 10.1001/archoto.2008.549. PMID: 19289707.
82. Shirakawa T. Hamada K., Zhang Z. et al. A COX-2 promoter-based replication-selective adenoviral vector to target COX-2 – expressing human bladder cancer cells. *Clin Canc Res* 2004;10:4342–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0267. PMID: 15240520.
83. Choi J.W., Jung S.J., Kasala D. et al. pH-sensitive oncolytic hybrid targeting acidic tumor microenvironment and angiogenesis. *J Conr Release* 2015;205:134–43. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.01.005. PMID: 25575865.
84. Lu Yi., Zang Yu., Chang G. et al. Comparison of prostate specific promoters and the use of PSP – driven virotherapy of prostate cancer. *Biomed Res Int* 2013;2013:624632. DOI: 10.1155/2013/624632. PMID: 23484134.
85. Cervantes-García D., Ortiz-López R., Mayek-Pérez N. et al. Oncolytic virotherapy. *Ann Hepatol* 2008;7(1):34–45. PMID: 18376364.
86. Gonzalez R., Huang W., Finnen R. et al. Adenovirus E1B 55-kilodalton protein is required for both regulation of mRNA export and efficient entry into the late phase of infection in normal human fibroblasts. *J Virol* 2006;80:964–74. DOI: 10.1128/JVI.80.2.964-974.2006. PMID: 16378998.
87. Pei-Hsin C., Wechman S.L., McMasters K.M. Oncolytic replication of E1b-deleted adenoviruses. *Viruses* 2015;7(11):5767–79. DOI: 10.3390/v7112905. PMID: 26561828.
88. Zhou J., Yao Q.M., Li J.L. et al. Synergistic antitumor activity of triple regulated oncolytic adenovirus with VSTM1 and daunorubicin in leukemic cells. *Apoptosis* 2016;21(10):1179–90. DOI: 10.1007/s10495-016-1276-8. PMID: 27472927.
89. Huang P., Watanabe M., Kaku H. et al. Direct and distant antitumor effects of a telomerase – selective oncolytic adenoviral agent OBP-301 in a mouse prostate cancer model. *Cancer Gene Ther* 2008;15:315–22. DOI: 10.1038/cgt.2008.3. PMID: 18274558.
90. Daisuke S., Yuji K., Seiji K. et al. Antitumor effects of telomerase-specific replication-selective oncolytic viruses for adenoid cystic carcinoma cell lines. *Oncol Reports* 2013;30(6):2659–64. DOI: 10.3892/or.2013.2738. PMID: 24065118.
91. Cheng X., Wang W., Xu Q. et al. Genetic modification of oncolytic Newcastle disease virus for cancer therapy. *J Virol* 2016;90(11):5343–52. DOI: 10.1128/JVI.00136–16. PMID: 27009956.
92. Kojima T., Kuroda S., Yano S. et al. In vivo biological purging for lymph node metastasis of human colorectal cancer by telomerase-specific oncolytic virotherapy. *Ann Surg* 2010;251(6):1079–86. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181deb69d. PMID: 20485131.
93. Ruiz A.J., Hadac E.M., Nace R.A. et al. MicroRNA-detargeted mengovirus for oncolytic virotherapy. *J Virol* 2016;90(8):4078–92. DOI: 10.1128/JVI.02810-15. PMID: 26865716.
94. Lemay C.G., Keller B.A., Edge R.E. et al. Oncolytic Viruses The Best is Yet to Come. *Curr Cancer Drug Targets* 2018;18(2):109–23. DOI: 10.2174/1568009617666170206111609. PMID: 28176648.
95. Kirn D. Clinical research results with dl1520 (ONYX-015), a replication-selective adenovirus for the treatment of cancer: What have we learned? *Gene Ther* 2001;8:89–98.
96. Nishiyama Y., Goshima F. Oncolytic virotherapy using replication-competent herpes simplex viruses. *Uirusu* 2007;57(1):57–65. DOI: 10.2222/jsv.57.57.
97. Markert J.M., Medlock M.D., Rabkin S.D. et al. Conditionally replicating herpes simplex virus mutant, G207 for the treatment of malignant glioma: results of a phase I trial. *Gene Ther* 2000;7:867–4. DOI: 10.1038/sj.gt.3301205. PMID: 10845725.
98. Freeman A.I., Zakay-Rones Z., Gomori J.M. et al. Phase I/II trial of intravenous NDV-HUJ oncolytic virus in recurrent glioblastoma multiforme. *Mol Ther* 2006;13:221–8. DOI: 10.1016/j.ymthe.2005.08.016. PMID: 16257582.
99. Сосновцева А.О., Липатова А.В., Гриненко Н.Ф. и др. Чувствительность клеток глиомы С6, несущих полиовирусный рецептор человека, к онколитическим полиовирусам. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2016;161(6):780–4. [Sosnovtseva A.O., Lipatova A.V., Grinenko N.F. et al. Sensitivity of c6 glioma cells carrying the human poliovirus receptor to oncolytic polioviruses. Bulletin experimentalnoi biologii i medicine = Bulletin of experimental biology and medicine 2016;161(6):780–4. (In Russ.)].
100. Сосновцева А.О., Гриненко Н.Ф., Липатова А.В. и др. Онколитические вирусы в терапии злокачественных глиом. Биомедицинская химия 2016;62(4):376–90. DOI: 10.18097/PBMC20166204376. [Sosnovtseva A.O., Grinenko N.F., Lipatova A.V. Oncolytic viruses for therapy of malignant glioma. Biomedicinskaiia Khimiia = Biomedical Chemistry 2016;62(4):376–90 (In Russ.)].
101. Foreman P.M., Friedeman G.K., Cassady K.A. et al. Oncolytic virotherapy for the treatment malignant glioma. *Neurotherapeutics* 2017;14(2):333–44. DOI: 10.1007/s13311-017-0516-0.
102. Gardeck A.M., Sheehan J., Low W.C. Immune and viral therapies for malignant primary brain tumors. *Expert Opin Biol Ther* 2017;17(4):457–74. DOI: 10.1080/14712598.2017.1296132. PMID: 28274139.
103. Кешелова В.В., Ляшенко А.А. Патент RU 2379055 от 20.01.2010. Способ лечения онкологических заболеваний. [Keshelova V.V., Lyashenko A.A. Patent RU 2379055 dated January 20, 2010. A method of treating cancer. (In Russ.)].
104. Подольская М.В., Гамарник Т.В. Неoadъювантная иммунотерапия рака молочной железы онколитическим вирусом болезни Ньюкасла. Сибирский онкологический журнал 2009; прил. № 1:156–7. [Podol'skaia M.V., Gamarnik T.V. Neoadjuvant immunotherapy of breast cancer with the oncolytic Newcastle disease virus. Sibirskii onkologicheskii journal = Siberian

- journal of Oncology 2009; suppl No 1:156–7. (In Russ.).
105. Siurala M., Bramante S., Vassilev L. et al. Oncolytic adenovirus and doxorubicin-based chemotherapy results in antitumor activity against soft-tissue sarcoma. *Int J Cancer* 2015;136:945–54. DOI: 10.1002/ijc.29048. PMID: 24975392.
 106. Лоренс Р.М., Робертс М.С. Патент RU 2435586 от 10.01.2011. Лечение рака с применением вирусов фторпиримидинов и камптотецинов. [Lorens R.M., Roberts M.S. Patent RU 2435586 dated 10.01.2011. Cancer therapy with fluoropyrimidine and camptothecin viruses. (In Russ.)].
 107. Kleijn A., van den Bossche W., Haefner E.S. et al. The Sequence Delta24-RGD and TMZ Administration in malignant Glioma Affects Role of CD8+T Cell Anti-tumor Activity. *Mol Ther Oncolytics* 2017;1(5):11–9. DOI: 10.1016/j.omto.2017.02.002. PMID: 28480325.
 108. Roberts J.L., Tavallai M., Nourbakhsh A. et al. GRP/Dna K a target for nexavar/stivagra/votrient in the treatment human malignancies, viral infections and bacterial diseases. *J Cell Physiol* 2015;230:2552–78. DOI: 10.1002/jcp.25014. PMID: 25858032.
 109. Berghauer Pont L.M., Balvers R.K., Kloezeman J.J. et al. In vitro screening of clinical drugs identifies sensitizers of oncolytic viral therapy in glioblastoma stem-like cells. *Gene Ther* 2015;22(13):947–59. DOI: 10.1038/gt.2015.72. PMID: 26196249.
 110. Reid T., Galanis E., Abbruzzese J. et al. Intra-arterial administration of a replication-selective adenovirus (dl 1520) in patients with colorectal carcinoma metastatic to the liver: a phase I trial. *Gene Ther* 2001;8:1618–26. DOI:10.1038/sj.gt.3301512
 111. Pecora A.L., Rizvi N., Cohen G.I. et al. Phase I trial of intravenous administration of PV701, an oncolytic virus, in patients with advanced solid cancers. *J Clin Oncol* 2002;20(9):2251–66. DOI: 10.1200/JCO.2002.08.042. PMID: 11980996.
 112. Norman K.L., Lee P.W. K. Reovirus as a novel oncolytic agent. *J Clin Invest* 2000;105(8):1035–38. DOI:10.1172/JCI9871. PMID: 10772645.
 113. Figova K., Hrabeta J., Eckschlager T. Reovirus – possible therapy of cancer. *Neoplasma* 2006;53(6):457–62. PMID: 17167712.
 114. Mita A.C. Phase II study of REOLYSIN® in patients with bone and soft tissue sarcomas metastatic to the lung who had been deemed by their physicians to be unresponsive to or untreatable by standard therapies. 15th Annual Connective Tissue Oncology Meeting Miami Beach FL, 2009.
 115. Volimann G., Ozduman K., van der Pol A.N. Oncolytic virus therapy for glioblastoma multiforme: Concepts and candidates. *Canc J* 2012;18(1):69–81. DOI: 10.1097/PPO.0b013e31824671c9. PMID: 22290260.
 116. Mahalingam D., Fountzilias C., Moseley J. et al. A phase II study Reolysin(pelareoper) in combination with carboplatin and paclitaxel for patients with advanced malignant melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;79(4):697–703. DOI: 10.3390/cancers10060160. PMID: 29799479.
 117. Babiker H.M., Riaz I.B., Husnain M., Borad M.J. Oncolytic virotherapy including Rigvir and standard therapies in malignant melanoma. *Oncolytic Virother* 2017;9(6):11–8. DOI:10.2147/OV.S100072. PMID: 28224120.
 118. Halldén G, Portella G. Oncolytic virotherapy with modified adenoviruses and novel therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets* 2012;16(10):945–58. DOI: 10.1517/14728222.2012.712962. PMID: 22880939.
 119. Gangi A., Zager J.S. The safety talimogene laherparepvec for the treatment of advanced melanoma. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16(2):265–9. DOI: 10.1080/14740338.2017.1274729. PMID: 27989216.
 120. Martin C. Oncolytic viruses: treatment and implication for patients with gliomas. *Clin J Oncol Nurs* 2017;21(2):60–4. DOI: 10.1016/j.nurt.2009.04.011. PMID: 19560745.
 121. Msaouel P., Opyrchal M., Dispenzieri A. et al. Clinical trials with oncolytic measles virus: current status and future prospects. *Curr Cancer Drug Targets* 2018;18(2):177–87. DOI: 10.2174/1568009617666170222125035. PMID: 28228086.
 122. Taguchi S., Fukuchara H., Homma Y., Todo T. Current status clinical trials oncolytic virus therapy for urologic cancer. *Int J Urol* 2017;24(35):342–51. DOI: 10.1111/iju.13325. PMID: 28326624.
 123. Вдовиченко Г.В., Петрищенко В.А., Сергеев А.А. и др. Доклинические исследования противоракового лечебного аденовирусного препарата «Канцеролизин». *Вопросы вирусологии* 2006;6:39–42. [Vdovichenko G.V., Petrishchenko V.A., Sergeev A.A. et al. Preclinical studies of the anticancer adenovirus cancerolysin preparation. *Voprosy virusoljgii = Problems of Oncology* 2006;51(6):39–42 (In Russ.)].
 124. Вдовиченко Г.В., Радаева И.Ф., Сергеев А.А. и др. Создание банков перевиваемой культуры клеток 293 для производства антиракового вирусного лечебного препарата «Канцеролизин». *Биотехнология* 2006;1:62–7. [Vdovichenko G.V., Radaeva I.F., Sergeev A.A. et al. Development of Banks of a 203-Cell Continuous Culture for Manufacturing the Anti-Tumor Therapeutic Preparation Cancerolysin. *Biotechnologia = Biotechnology* 2006;1:62–7. (In Russ.)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.