

# СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ВИРОТЕРАПИИ КАК СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



Л.Д. Власова

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Россия

**Резюме.** Анализ научной литературы, представленной в основных базах данных (PubMed, CyberLeninka, Google Scholar, Scopus), свидетельствует о том, что злокачественные опухоли занимают второе место среди самых распространенных причин смертности как в развитых, так и в развивающихся странах, уступая сердечно-сосудистым заболеваниям, и терапия онкологических заболеваний требует поиска новых подходов, поскольку многие виды злокачественных опухолей устойчивы к традиционным методам лечения. Цель обзора — оценка возможностей применения виротерапии для лечения онкологических заболеваний в современных условиях. В обзоре рассматривается одна из методик лечения онкологических заболеваний с использованием онколитических вирусов, включающих в себя 9 семейств (*Herpesviridae*, *Adenoviridae*, *Picornaviridae*, *Parvoviridae*, *Reoviridae*, *Poxviridae*, *Paramyxoviridae*, *Togaviridae*, *Rhabdoviridae*), — виротерапия, приводится краткая история ее развития, в том числе в России. Описанные механизмы действия онколитических вирусов поделены на две группы. Первая группа характеризуется распознаванием онколитическими вирусами специфических рецепторов опухолевых клеток, их инфицированием и разрушением за счет аутофагии, некроза, апоптоза, пироптоза или взрывного пути. Вторая группа направлена на активацию противоопухолевого иммунитета. Рассматриваются молекулярные основы действия онколитических вирусов, а также варианты применения виротерапии, возможности сочетания терапии онколитическими вирусами с другими способами лечения онкологических заболеваний. Описаны некоторые лекарственные препараты на их основе, в частности талимоген лагерпарепвек (Talimogene laherparepvec, TVEC), применение которого было одобрено в 2015 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA). Приводятся клинические испытания препаратов на основе онколитических вирусов и их результаты. Сделан вывод о том, что виротерапия — перспективное направление в лечении онкологических заболеваний, обладающее рядом преимуществ по сравнению с традиционными методами лечения, но в то же время имеющее ряд недостатков и требующее дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** виротерапия, опухолевые клетки, онкологические заболевания, онколитические вирусы, препараты на основе онколитических вирусов.

## CURRENT PERSPECTIVES OF VIROTHERAPY AS A CANCER TREATMENT STRATEGY

Vlasova L.D.

Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russian Federation

**Abstract.** Analysis of scientific literature presented in the main databases (PubMed, CyberLeninka, Google Scholar, Scopus) evidence that after cardiovascular diseases malignant tumors hold the second place among the most common

### Адрес для переписки:

Власова Любовь Денисовна  
443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89,  
ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский  
университет МЗ РФ.  
Тел.: 8 937 649-77-15.  
E-mail: ldv555555@gmail.com

### Contacts:

Lyubov D. Vlasova  
443099, Russian Federation, Samara, Chapaevskaya str., 89,  
Samara State Medical University of the Ministry of Health  
of the Russian Federation.  
Phone: +7 937 649-77-15.  
E-mail: ldv555555@gmail.com

### Для цитирования:

Власова Л.Д. Современные перспективы виротерапии как стратегии  
лечения онкологических заболеваний // Инфекция и иммунитет. 2024.  
Т. 14, № 6. С. 1063–1069. doi: 10.15789/2220-7619-CPO-17687

### Citation:

Vlasova L.D. Current perspectives of virotherapy as a cancer treatment  
strategy // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet,  
2024, vol. 14, no. 6, pp. 1063–1069. doi: 10.15789/2220-7619-CPO-17687

© Власова Л.Д., 2024

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-CPO-17687>

causes of mortality in both developed and developing countries, with therapy of oncological diseases requiring to seek out for new approaches, since many types of malignant tumors are resistant to traditional treatment methods. The review was aimed at assessing a potential of virotherapy application for treatment of oncologic diseases in modern conditions. The review evaluates one of treatment methods for oncologic diseases based on using oncolytic viruses, including 9 families (*Herpesviridae*, *Adenoviridae*, *Picornaviridae*, *Parvoviridae*, *Reoviridae*, *Poxviridae*, *Paramyxoviridae*, *Togaviridae*, *Rhabdoviridae*) — a virotherapy, and briefly outlines its development, including Russia. The described mechanisms of action for oncolytic viruses are divided into two groups: i) recognition by oncolytic viruses of specific receptors on tumor cells, their infection and destruction via autophagy, necrosis, apoptosis, pyroptosis or blast pathway; ii) activation of antitumor immunity. Molecular basement of oncolytic virus action is discussed including types of virotherapy application, opportunity to combine oncolytic virus therapy with other means of oncologic diseases treatment. Some drugs based on such approaches are described, particularly talimogene laherparepvec (TVEC) that was approved in 2015 by the U.S. Food and Drug Administration (FDA). Clinical trials with oncolytic virus-based drugs and their results are presented. It is concluded that virotherapy is a promising direction in treatment of oncologic diseases, which has a number of advantages over traditional methods of treatment, but at the same time has a number of disadvantages and requires further investigation.

**Key words:** virotherapy, tumor cells, oncological diseases, oncolytic viruses, drugs based on oncolytic viruses.

## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. было диагностировано более 19 млн новых случаев онкологических заболеваний, примерно 10 млн случаев завершились летальным исходом. В настоящее время злокачественные опухоли остаются одной из самых распространенных причин смертности людей, уступая сердечно-сосудистым заболеваниям [40]. Существует множество методов оперативного (например, циторедуктивная операция) и консервативного (химиотерапия, лучевая и лекарственная терапия) лечения онкологических заболеваний. Однако многие методы консервативной терапии остаются токсичными для организма [7, 14, 33, 42]. К тому же при лечении традиционными способами у опухолевых клеток нередко формируется устойчивость, а заболевание может рецидивировать. Поэтому становится актуальным поиск качественно новых способов лечения онкологических заболеваний. В последние десятилетия внимание ученых привлекает виротерапия. В данном виде терапии для борьбы со злокачественными опухолями применяются онколитические вирусы.

## Краткая история виротерапии

Еще в медицинской литературе начала XX века сообщалось о спонтанной клинической ремиссии онкологических заболеваний у людей после вакцинации или перенесенного инфекционного заболевания вирусной природы. В 1904 г. был описан клинический случай со снижением количества лейкоцитов у пациента с лейкозом после перенесенного гриппа [23]. В 1912 г. была обнаружена спонтанная регрессия опухоли шейки матки в результате введения живой антирабической вакцины. В 1940 г. были проведены первые клинические

испытания с использованием вакцины против бешенства для лечения меланомы, в результате наблюдалась частичная ремиссия [22]. В то время появились первые идеи о возможном использовании некоторых вирусов для лечения онкологических заболеваний. В России подобные исследования были начаты Мариной Константиновной Ворошиловой из Института полиомиелита и вирусных энцефалитов РАМН в 1970-е гг. Под ее руководством были получены штаммы непатогенных энтеровирусов и были изучены их онколитические свойства [2].

К 2017 г. в Новосибирске в Научно-исследовательском институте экспериментальной и клинической медицины были проверены штаммы вируса болезни Ньюкасла и отобраны те, которые обладают наибольшим онколитическим эффектом. В результате контрольного эксперимента на мышах было выяснено, что опухоль после применения одного из штаммов замедлила рост в 4 раза, при этом для нормальных клеток вирус был безвреден. Клинические испытания успешно прошел препарат для лечения аденокарциномы и глиомы. В основе этого препарата — штамм болезни Ньюкасла, инфицирующий преимущественно птиц и способный к онколизу [18].

## Онколитические вирусы

Некоторые вирусы (например, вирус папилломы человека, вирусы гепатита В и С) могут служить этиологическим фактором онкологических заболеваний [5, 15]. Однако существуют вирусы, обладающие способностью разрушать опухолевые клетки и активировать иммунный ответ организма.

Онколитические вирусы — это группа природных и генетически модифицированных вирусов различных семейств (*Herpesviridae*, *Adenoviridae*, *Picornaviridae*, *Parvoviridae*, *Reoviri-*

*dae*, *Poxviridae*, *Paramyxoviridae*, *Togaviridae*, *Rhabdoviridae*), способных распознавать специфические рецепторы опухолевых клеток, инфицировать и лизировать их [39], оказывая минимальное воздействие на здоровые клетки [32, 35], либо активировать иммунную противоопухолевую защиту организма [8].

Опухолевые клетки, как правило, характеризуются более коротким жизненным циклом и активной пролиферацией. Лишь небольшое их число пребывает в фазе покоя (G0). К основным признакам, отличающим клетки злокачественных опухолей от нормальных клеток, относятся: неограниченный потенциал репликации и, как следствие, неконтролируемый рост популяции; высокая скорость воспроизведения с большими затратами энергии организма; невосприимчивость к антипролиферативным сигналам; способность к самостоятельной миграции по всему организму и метастазированию; избегание апоптоза — запрограммированной гибели клетки; утрата дифференцировки; индукция ангиогенеза; почти полная неуязвимость для иммунных клеток собственного организма [11].

## Механизмы действия онколитических вирусов

### Онколиз

Существует два основных механизма действия онколитических вирусов. Первый механизм заключается в разрушении опухолевых клеток (онколиз) за счет взрывного пути, аутофагии, некроза или апоптоза. Второй механизм основан на индукции противоопухолевого иммунитета [3, 13, 33].

Эффективный онколиз обеспечивается способностью вирусов селективно инфицировать и разрушать опухолевые клетки. При первичном контакте вирус адсорбируется на клетке за счет взаимодействия белковых лигандов вируса со специфическими мембранными рецепторами, причем области контакта содержат различные молекулы (пептиды, гликопротеины и т. д.). Проникновение в клетку происходит чаще всего путем пиноцитоза, возможно также слияние оболочки вируса с цитоплазматической мембраной. Безоболочечные вирусы проникают в клетку путем мембранного прокола, перфорации или лизиса мембраны цитоплазматических органелл для проникновения в цитозоль. Попав в клетку, вирус подвергается депротеинизации. Высвобождается внутренний компонент (нуклеиновая кислота (ДНК или РНК), нуклеокапсид или сердцевина вириона). Далее в инфицированной клетке происходит синтез вирусных белков, репли-

кация вирусного генома и сборка вирусных частиц. На заключительной стадии возможен выход вируса из клетки с ее лизисом (взрывной путь), что характерно для продуктивного типа взаимодействия вируса с клеткой. Вышедшие вирусы способны адсорбироваться на соседних клетках опухоли [4].

Такие вирусы, как вирус паротита, рабдо-вирусы, вирус везикулярного стоматита, вирус кори, вызывают гибель опухолевых клеток путем индукции апоптоза. Одной из причин «избегания» апоптоза являются условия гипоксии, в которых развиваются опухолевые клетки, что ведет к уменьшению содержания белков семейства Bcl-2, способных создавать поры в стенках митохондрий, через которые в цитозоль поступают вещества, запускающие процессы клеточной гибели [16].

Другой причиной отсутствия апоптоза у опухолевых клеток является дефектный белок p53, являющийся фактором транскрипции и контролирующей механизмы апоптоза измененных или поврежденных клеток. В большинстве опухолевых клеток он нефункционален из-за мутаций в самом белке или в белках, которые контролируют его активность. Ряду вирусов требуется модификация генома для ограничения репликации в нормальных клетках, то есть таргетинг («нацеливание»). Методами генной инженерии был создан мутантный онколитический аденовирус, реплицирующийся в клетках с дефектным белком p53 и приводящий к апоптозу [10].

Вирус коровьей оспы (вирус осповакцины) VACV содержит ряд генов, продукты экспрессии которых способны изменять нормальную клетку так, что она перестает контролировать свой клеточный цикл, подвергается избыточной репликации и транскрипции и теряет способность к апоптозу. Так как клетки опухоли характеризуются высокой способностью к пролиферации, удаление таких генов не нарушает воспроизведение вирусов в этих клетках, но препятствует их репликации в здоровых клетках [30].

Вирус венесуэльского энцефаломиелимита лошадей вызывает некроз опухолевых клеток, оказывая цитопатическое действие. Аутофагию индуцируют такие вирусы, как вирус Ньюкасла, реовирус, аденовирус [17].

К вирусам, вызывающим лизис опухолевых клеток, относятся парвовирусы, для репликации которых необходим белок NS1, являющийся первым неструктурным белком вируса, который также ответствен за онколитическую активность. Белок NS1 способен взаимодействовать с белками клетки, вызывая нарушение процессов жизнедеятельности, в том числе репликации и трансляции [6].

### Активация противоопухолевого иммунитета

Вирусы способны запускать в организме воспалительную реакцию для активации иммунных клеток, распознающих опухолевые клетки, инфицированные вирусом. При инфицировании опухоли аденовирусом экспрессируется ген E1A и повышается чувствительность к фактору некроза опухоли (TNF)-альфа [12, 21].

Для усиления иммунного ответа, направленного на цитолиз, «создаются» вирусы, которые экспрессируют гены иммуностимулирующих факторов. Это называется армингом («вооружением») вирусов, которые выступают векторами терапевтических генов. Производится генетическая модификация вируса, в результате которой в него включаются трансгены, кодирующие цитокины, костимуляторные белки, хемокины [27, 37], а также цитотоксичный «белок смерти» дикого штамма аденовируса, который вызывает лизис клеток [25].

Введение онколитических вирусов эффективно как само по себе, так и в сочетании с интерлейкинами и цитостатиками, однако до конца механизмы разрушения опухолевых клеток, наступающего в результате инфицирования онколитическими вирусами, не выяснены [36].

### Варианты применения виротерапии

Суть «кассетной виротерапии» заключается в использовании серии онколитических вирусов, не имеющих иммунных перекрестов. Разные вирусы могут запускать апоптоз, аутофагию, пироптоз и другие механизмы запрограммированной клеточной гибели, а также воспаление опухолевых клеток. Данный подход позволяет избирательно уничтожать опухолевые клетки в зависимости от локализации в организме и избежать иммунного ответа [42].

Такая модификация, как «экранирование», направлена на усиление распространения вирусов. При наличии у пациента иммунитета к вирусу он может инактивироваться антителами. Чтобы этого не происходило, рассматриваются варианты применения биоразлагаемых синтетических полимеров (например, катионный полимер, связанный с полиэтиленгликолем, поли(N-(2-гидроксипропил) метакриламидом) и ДНК-аптамером) [29].

Клиническое значение имеет сочетание виротерапии с традиционными методами лечения злокачественных опухолей. В частности, в эксперименте на крысах была исследована способность GLV-1h68 (инженерного вируса осповакцины) сдерживать развитие саркомы конечности в сочетании с хирургической резекцией и лучевой терапией [41].

### Препараты, применяемые в виротерапии

К настоящему времени создано множество препаратов на основе онколитических вирусов. В 2015 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) было одобрено применение талимогена лагерпарепвека (Talimogene laherparepvec, TVEC) — препарата, содержащего генетически модифицированную форму вируса простого герпеса первого типа [24, 38]. Делеция определенных генов в геноме вируса привела к избирательной репликации в опухолевых клетках. В геноме HSV-1 был введен трансген человеческого гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора (GM-CSF), являющегося иммуномодулирующим цитокином, который способствует развитию и продлению клеточного и гуморального иммунитета. Была усилена презентация вирусных и опухолевых антигенов, что активировало иммунную систему и повышает эффективность в борьбе с опухолевыми клетками [19, 28]. Терапия с использованием TVEC включает в себя введение раствора непосредственно в злокачественную опухоль. Американскими учеными было проведено клиническое испытание: из 80 пациентов с меланомой 3 и 4 стадии, которым вводили препарат в течение трех лет, у 31 пациента (38,75%) наблюдался полный локальный ответ. У группы с меланомой стадии 3В частота полного локального ответа составила 68%, 3С — 26%, 4 стадии — 6%. У 18% пациентов наблюдался частичный локальный ответ. Примерно у четверти пациентов были побочные симптомы, схожие с гриппом. Пять человек прекратили участие в эксперименте из-за развившегося герпеса и прочих осложнений, связанных с инфекциями. Большинство пациентов перенесли лечение хорошо [9, 20].

В 2018 г. были опубликованы результаты клинических испытаний онколитического дикого штамма аденовируса DNX-2401 (Delta-24-RGD; tasadenoturev) фазы I на 37 пациентах с рецидивирующей злокачественной глиомой. Селективность к опухолям обусловлена делецией пары из 24 оснований в гене E1A, в результате которой вирус не может реплицироваться в нормальных клетках. Пациенты группы А получили однократную внутриопухолевую инъекцию DNX-2401, 20% пациентов прожили более трех лет после лечения. Пациентам группы В была проведена внутриопухолевая инъекция через имплантированный катетер. Через 2 недели последовала трепанация черепа с полной резекцией глиомы и введением второй

дозы вируса в несколько участков. В результате виротерапии повысилась общая выживаемость пациентов [31].

В 2005 г. Государственное управление по контролю за продуктами питания и лекарствами Китая одобрило препарат Oncogine (H101) для терапии плоскоклеточного рака головы и шеи. Основу препарата составляет генетически модифицированный аденовирус человека 5 типа (HAdV-C5), у которого были удалены области E1B-55KD и E3 для индукции избирательной репликации в клетках с дефектом p53 [26].

В мае 2022 г. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова начались клинические испытания лекарственного препарата, предназначенного для терапии опухоли молочной железы. Средство создано на основе инактивированного рекомбинантного вируса осповакцины VV-GMCSF-Lact [1].

## Заключение

Опухолевые клетки проявляют большую чувствительность к инфекциям, вызываемым вирусами, по сравнению с нормальными клетками из-за увеличения содержания рецепторов,

к которым тропны вирусы, а также из-за неспособности к синтезу противовирусного белка интерферона. Наибольший результат достигается при совмещении виротерапии с другими способами лечения.

Виротерапия обладает рядом преимуществ по сравнению с традиционными методами лечения: локальное воздействие на опухоль, избирательное уничтожение опухолевых клеток макроорганизма, усиление эффекта химиотерапии и лучевой терапии, активация иммунного ответа, профилактика развития метастазов и рецидивов.

Однако лечение онкологических заболеваний онколитическими вирусами имеет ряд трудностей и рисков: нейтрализация вирусов иммунными механизмами, развитие инфекционного процесса, возможность поглощения вирусов нецелевыми органами (например, при внутривенном введении или внутриартериальной доставке), развитие осложнений (индивидуальная непереносимость).

Таким образом, виротерапия — перспективное направление в лечении онкологических заболеваний, требующее дальнейшей разработки и усовершенствования методик онкологической вирусологии.

## Список литературы/References

1. Васильева Н.С., Агеенко А.Б., Рихтер В.А., Кулигина Е.В. Сигнальные пути, определяющие эффективность терапии глиобластомы вирусом осповакцины // *Acta Naturae*. 2022. Т. 14, № 2. С. 62–69. [Vasilieva N.S., Ageenko A.B., Richter V.A., Kuligina E.V. Signal pathes defining the effectiveness of therapy of glioblastoma virus ospovaccine. *Acta Naturae*, 2022, vol. 14, no. 2, pp. 62–69. (In Russ.)] doi: 10.32607/actanaturae.11623
2. Ворошилова М.К. Вирусологические и иммунологические аспекты применения ЖЭВ при онкологических заболеваниях. В кн.: Полезные для организма непатогенные штаммы энтеровирусов: профилактическое и лечебное их применение // М.: Изд-во Минздрава СССР, 1988. С. 24–29. [Voroshilova M.K. Virologic and immunologic aspects of application of LEV in oncologic diseases. In Book: Non-pathogenic strains of enteroviruses useful for restriction: Prophylactic and therapeutic application. *Moscow: Publishing House of the Ministry of Health of the USSR*, 1988, pp. 24–29. (In Russ.)]
3. Габдрахманова А.Ф. Вирусный онколиз // *Таврический научный обозреватель*. 2017. Т. 18, № 1. С. 151–153. [Gabdrakhmanova A.F. Viral oncolysis. *Tavrisheskii nauchnyi obozrevatel' = Taurian Scientific Observer*, 2017, vol. 18, no. 1, pp. 151–153. (In Russ.)]
4. Зверева В.В., Бойченко М.Н. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. Т. 1. 448 с. [Zvereva V.V., Boychenko M.N. *Medical microbiology, virology and immunology*. *Moscow: GEOTAR-Media*, 2014, vol. 1. 448 p. (In Russ.)]
5. Каирбаев М.Р., Болатбекова Р.О. Вирус папилломы человека и рак шейки матки // *Вестник КазНМУ*. 2016. № 4. С. 105–109. [Kairbaev M.R., Bolatbekova R.O. Human papilloma virus and cervical cancer. *Bulletin of KazNMU = Newsletter of KazNMU*, 2016, no. 4, pp. 105–109. (In Russ.)]
6. Кириенко В.Т., Зайцев И.А., Потий В.В., Нестерук Е.С. Парвовирусная инфекция в19v: обзор литературы. Часть 1 // *Актуальная инфектология*. 2019. Т. 7, № 5. С. 243–251. [Kiriienko V.T., Zaitsev I.A., Potiy V.V., Nesteruk E.S. Parvovirus infection in19v: a review of the literature. Part 1. *Aktual'naâ Infektologiâ = Actual Infectology*, 2019, vol. 7, no. 5, pp. 243–251. (In Russ.)] doi: 10.22141/2312-413x.7.5.2019.183703
7. Кит О.И., Игнатов С.Н., Златник Е.Ю., Солдаткина Н.В., Росторгуев Э.Е., Сагакянц А.Б., Бондаренко Е.С., Ситковская А.О. Онколитическая виротерапия в лечении глиобластомы: достижения и проблемы клинических исследований // *Сибирский онкологический журнал*. 2020. Т. 19, № 6. С. 133–140. [Kit O.I., Ignatov S.N., Zlatnik E.Y., Soldatkina N.V., Rostorguyevich E.E., Sagakyants A.B., Bondarenko E.S., Sitkovskaya A.O. Oncolytic virotherapy in the treatment of glyublastoma: accomplishments and problems of clinical research. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal = Siberian Oncological Journal*, 2020, vol. 19, no. 6, pp. 133–140. (In Russ.)] doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-6-133-140
8. Клаан Н.К., Акиншина Л.П., Пронина Т.А. Онколитические вирусы в терапии злокачественных новообразований // *Российский биотерапевтический журнал*. 2018. Т. 17, № 4. С. 6–19. [Klaan N.K., Akinshina L.P., Pronina T.A. Oncolytic viruses in the therapy of malignant neoplasms. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal*, 2018, vol. 17, no. 4, pp. 6–19. (In Russ.)] doi: 10.17650/1726-9784-2018-17-4-6-19

9. Корман Д.Б. Эволюция лекарственной терапии меланомы // Вопросы онкологии. 2017. Т. 63, № 3. С. 358–367. [Korman D.B. Evolution of medical therapy of melanoma. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology*, 2017, vol. 63, no. 3, pp. 358–367. (In Russ.)]
10. Лапшина М.А., Пархоменко И.И., Терентьев А.А. Локализация белка p53 во фракциях хроматина и препаратах ядерного матрикса клеток различных типов // Вестник ННГУ. 2011. Т. 1, № 3. С. 138–144. [Lapshina M.A., Parkhomenko I.I., Terentyev A.A. Localization of p53 protein in chromatin fractions and nuclear matrix preparations of different cell types. *Vestnik NNGU = Bulletin of NNGU*, 2011, vol. 1, no. 3, pp. 138–144. (In Russ.)]
11. Лыжко Н.А. Молекулярно-генетические механизмы инициации, промоции и прогрессии опухолей // Российский биотерапевтический журнал. 2017. Т. 14, № 4. С. 7–17. [Lyzhko N.A. Molecular and genetic mechanisms of tumor initiation, promotion and progression. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal*, 2017, vol. 14, no. 4, pp. 7–17. (In Russ.)] doi: 10.17650/1726-9784-2017-16-4-7-17
12. Масычева В.И., Белкина А.О., Даниленко Е.Д., Сысоева Г.М. Некоторые аспекты клинических испытаний препаратов фактора некроза опухоли // Российский биотерапевтический журнал. 2010. Т. 9, № 4. С. 39–44. [Masycheva V.I., Belkina A.O., Danilenko E.D., Syssoeva G.M. Some aspects of clinical trials of tumor necrosis factor preparations. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal*, 2010, vol. 9, no. 4, pp. 39–44. (In Russ.)]
13. Непомнящих Т.С., Антоненц Д.В., Максютов Р.А. Краткий обзор клинических испытаний средств иммунотерапии онкологических заболеваний // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19, № 2. С. 127–144. [Nepomnyashchikh T.S., Antonets D.V., Maksyutov R.A. A brief review of clinical trials of immunotherapy agents for cancer. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)* 2017, vol. 19, no. 2, pp. 127–144. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-2-127-144
14. Оппедизано М.Д.Л., Нартова А.А. Онколитические вирусы: новый подход к иммунотерапии злокачественных новообразований // Forcipe. 2021. Т. 4, № S1. [Oppedizano M.D.L., Nartova A.A. Oncolytic viruses: a new approach to immunotherapy of malignant neoplasms. *Forcipe*. 2021, vol. 4, no. S1. (In Russ.)] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/onkoliticheskie-virusy-novyy-podhod-k-immunoterapii-zlokachestvennyh-novoobrazovaniy>
15. Слепцова С.С., Рахманова А.Г., Шаройко В.В. Роль вирусных гепатитов в развитии первичного рака печени в Якутии // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2015. Т. 12, № 3. С. 76–82. [Sleptsova S.S., Rakhmanova A.H., Sharoiiko V.V. Role of viral hepatitis in the development of primary liver cancer in Yakutia. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training*, 2015, vol. 12, no. 3, pp. 76–82. (In Russ.)]
16. Соколова М.Г. Исследование активности антиапоптотического белка Bcl-2 у детей, больных детским церебральным параличом // Universum: медицина и фармакология. 2015. Т. 16, № 3. [Sokolova M.G. Study of the activity of anti-apoptotic protein Bcl-2 in children with cerebral palsy. *Universum: meditsina i farmakologiya = Universum: Medicine and Pharmacology*, 2015, vol. 16, no. 3. (In Russ.)] URL: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/1996>
17. Уразова Л.Н., Кузнецова Т.И. Онколитические вирусы в онкологии // Сибирский онкологический журнал. 2003. № 4. С. 28–35. [Urazova L.N., Kuznetsova T.I. Oncolytic viruses in oncology. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal = Siberian Oncological Journal*, 2003, no. 4, pp. 28–35. (In Russ.)] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/onkoliticheskie-virusy-v-onkologii>
18. Юрченко К.С., Губанова Н.В., Шестопалова Л.В., Шелканов М.Ю., Шестопалов А.М. Онколитические свойства вируса болезни Ньюкасла // Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. Т. 61, № 3. С. 14–18. [Yurchenko K.S., Gubanova N.V., Shestopalova L.V., Shchelkanov M.Y., Shestopalov A.M. Oncolytic properties of Newcastle disease virus. *Tihookeanskiy medicinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2015, vol. 61, no. 3, pp. 14–18. (In Russ.)]
19. Al-Shammari A.M., Piccaluga P.P. Editorial: Oncolytic virotherapy. *Front. Mol. Biosci.*, 2023, no. 10: 1287885. doi: 10.3389/fmolb.2023.1287885
20. Andtbacka R.H., Agarwala S.S., Ollila D.W., Hallmeyer S., Milhem M., Amatruda T., Nemunaitis J.J., Harrington K.J., Chen L., Shilkrut M., Ross M., Kaufman H.L. Cutaneous head and neck melanoma in OPTiM, a randomized phase 3 trial of talimogene laherparepvec versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for the treatment of unresected stage IIIB/IIIC/IV melanoma. *Head Neck*, 2016, vol. 38, no. 12, pp. 1752–1758. doi: 10.1002/hed.24522
21. Charkaoui M., Hajage D., Tubach F., Beaugerie L., Kirchgesser J. Impact of anti-tumour necrosis factor agents on the risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: nationwide french cohort study. *J. Crohns Colitis*, 2022, vol. 16, no. 6, pp. 893–899. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab184
22. De Pace N. On the disappearance of a cancovervegetative enome of the cervix without surgical treatment. *Gynecology*, 1912, vol. 9, pp. 82–89.
23. Dock G. The influence of complicating diseases upon leukemia. *Am. J. Int. J. Med. Sci.*, 1904, no. 127, pp. 563–592.
24. Dolgin E. Oncolytic viruses get a boost with first FDA-approval recommendation. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2015, vol. 14, no. 6, pp. 369–371. doi: 10.1038/nrd4643.
25. Georgi F., Greber U.F. The Adenovirus Death Protein — a small membrane protein controls cell lysis and disease. *FEBS Lett.*, 2020, vol. 594, no. 12, pp. 1861–1878. doi: 10.1002/1873-3468.13848
26. Goradel N.H., Baker A.T., Arashkia A., Ebrahimi N., Ghorghanlu S., Negahdari B. Oncolytic virotherapy: challenges and solutions. *Curr. Probl. Cancer*, 2021, vol. 45, no. 1: 100639. doi: 10.1016/j.currprobcancer.2020.100639
27. Haddad D. Genetically engineered vaccinia viruses as agents for cancer treatment, imaging, and transgene delivery. *Front. Oncol.*, 2017, no. 7: 96. doi: 10.3389/fonc.2017.00096
28. Hoeller C., Michielin O., Ascierto P.A., Szabo Z., Blank C.U. Systematic review of the use of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with advanced melanoma. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2016, vol. 65, no. 9, pp. 1015–1034. doi: 10.1007/s00262-016-1860-3
29. Kim J., Li Y., Kim S.W., Lee D.S., Yun C.O. Therapeutic efficacy of a systemically delivered oncolytic adenovirus–biodegradable polymer complex. *Biomaterials*, 2013, vol. 34, no. 19, pp. 4622–4631. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.03.004
30. Kirn D.H., Thorne S.H. Targeted and armed oncolytic poxviruses: a novel multi-mechanistic therapeutic class for cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2009, vol. 9, no. 1, pp. 64–71. doi: 10.1038/nrc2545

31. Lang F.F., Conrad C., Gomez-Manzano C., Yung W.K.A., Sawaya R., Weinberg J.S., Prabhu S.S., Rao G., Fuller G.N., Aldape K.D., Gumin J., Vence L.M., Wistuba I., Rodriguez-Canales J., Villalobos P.A., Dirven C.M.F., Tejada S., Valle R.D., Alonso M.M., Ewald B., Peterkin J.J., Tufaro F., Fueyo J. Phase I Study of DNX-2401 (Delta-24-RGD) oncolytic adenovirus: replication and immunotherapeutic effects in recurrent malignant glioma. *J. Clin. Oncol.*, 2018, vol. 36, no. 14, pp. 1419–1427. doi: 10.1200/JCO.2017.75.8219
32. Li L., Liu S., Han D., Tang B., Ma J. Delivery and biosafety of oncolytic virotherapy. *Front. Oncol.*, 2020, no. 10: 475. doi: 10.3389/fonc.2020.00475
33. Li Z., Feiyue Z., Gaofeng L., Haifeng L. Lung cancer and oncolytic virotherapy — enemy's enemy. *Transl. Oncol.*, 2023, no. 27: 101563. doi: 10.1016/j.tranon.2022.101563
34. Livshits Z., Rao R.B., Smith S.W. An approach to chemotherapy-associated toxicity. *Emerg. Med. Clin. North Am.*, 2014, vol. 32, no. 1, pp. 167–203. doi: 10.1016/j.emc.2013.09.002
35. Marchica V., Costa F., Donofrio G., Giuliani N. Oncolytic virotherapy and microenvironment in multiple myeloma. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol. 22, no. 5: 2259. doi: 10.3390/ijms22052259
36. Mullen J.T., Tanabe K.K. Viral oncolysis. *Oncologist*, 2002, vol. 7, no. 2, pp. 106–119. doi: 10.1634/theoncologist.7-2-106
37. Russell S.J., Peng K.W., Bell J.C. Oncolytic virotherapy. *Nat. Biotechnol.*, 2012, vol. 30, no. 7, pp. 658–670. doi: 10.1038/nbt.2287
38. Schmidt C. Amgen spikes interest in live virus vaccines for hard-to-treat cancers. *Nat. Biotechnol.*, 2011, vol. 29, no. 4, pp. 295–296. doi: 10.1038/nbt0411-295
39. Tedcastle A., Cawood R., Di Y., Fisher K.D., Seymour L.W. Virotherapy — cancer targeted pharmacology. *Drug Discov. Today*, 2012, vol. 7, no. 5–6, pp. 215–220. doi: 10.1016/j.drudis.2011.12.011
40. Vorobyeva I.V., Zhirnov O.P. Modern approaches to treatment of cancer with oncolytic viruses. *MIR Journal*, 2022, vol. 9, no. 1, pp. 91–112. doi: 10.18527/2500-2236-2022-9-1-91-112
41. Wilkinson M.J., Smith H.G., Pencavel T.D., Mansfield D.C., Kyula-Currie J., Khan A.A., McEntee G., Roulstone V., Hayes A.J., Harrington K.J. Isolated limb perfusion with biochemotherapy and oncolytic virotherapy combines with radiotherapy and surgery to overcome treatment resistance in an animal model of extremity soft tissue sarcoma. *Int. J. Cancer*, 2016, vol. 139, no. 6, pp. 1414–1422. doi: 10.1002/ijc.30162
42. Zhirnov O.P. Biochemical variations in cytolytic activity of ortho- and paramyxoviruses in human lung tumor cell culture. *Biochemistry (Mosc.)*, 2017, vol. 82, no. 9, pp. 1048–1054. doi: 10.1134/S0006297917090085
43. Zraik I.M., Heß-Busch Y. Management von Nebenwirkungen der Chemotherapie und deren Langzeitfolgen [Management of chemotherapy side effects and their long-term sequelae]. *Urologe A*, 2021, vol. 60, no. 7, pp. 862–871. (In German). doi: 10.1007/s00120-021-01569-7

**Автор:**

**Власова Л.Д.**, студентка Института профилактической медицины ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Россия.

**Author:**

**Vlasova L.D.**, Student of Institute of Preventive Medicine, Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russian Federation.

Поступила в редакцию 07.06.2024  
Отправлена на доработку 15.08.2024  
Принята к печати 08.09.2024

Received 07.06.2024  
Revision received 15.08.2024  
Accepted 08.09.2024