

Для цитирования: Коваленко В.С., Адаменко Л.С., Глущенко А.В., Трашков А.П., Шестопапов А.М., Воевода М.И. Обзор онколитических вирусных препаратов: клинический опыт и перспективные разработки. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(3): 110–126. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-110-126

For citation: Kovalenko V.S., Adamenko L.S., Glushchenko A.V., Trashkov A.P., Shestopalov A.M., Voevoda M.I. Development of oncolytic viral therapies: clinical experience and emerging candidates. A review. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(3): 110–126. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-110-126

ОБЗОР ОНКОЛИТИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ: КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ РАЗРАБОТКИ

В.С. Коваленко^{1,2}, Л.С. Адаменко^{1,2}, А.В. Глущенко¹, А.П. Трашков³,
А.М. Шестопапов¹, М.И. Воевода¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»

Россия, 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии

и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук

Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8

³НИЦ «Курчатовский институт»

Россия, 123182, г. Москва, пл. Академика Курчатова, 1

Аннотация

Цель исследования – проанализировать современное состояние разработки онколитических вирусных препаратов, зарегистрированных и находящихся на различных стадиях клинических и доклинических исследований, а также выявить основные тенденции в области вирусной онкотерапии по данным литературы на 2025 год. **Материал и методы.** Поиск литературы проводился в базах Web of Science, Scopus, MEDLINE, The Cochrane Library и РИНЦ за период 2017–2025 гг. Дополнительно включены отдельные более ранние работы (1990–2000-е гг.), имеющие ключевое значение для становления концепции онколитической вирусотерапии и разработки первых клинических кандидатов. **Результаты.** Анализ показал, что на 2025 г. зарегистрировано 4 онколитических вирусных препарата: Talimogene laherparepvec (T-VEC, Imlygic®), Teserpaturev (G47Δ, Delytact®), Oncorine (H101) и Rigvir. Механизм их действия основан на избирательной репликации в опухолевых клетках с последующим лизисом, а также на активации врожденного и адаптивного иммунного ответа. Проводятся клинические испытания препаратов на основе аденовирусов (CG0070, DNX-2401, ONCOS-102), вируса вакцинии (Реха-Vec), вируса простого герпеса (Seprehvir) и других платформ. Особое внимание уделяется вирусу болезни Ньюкасла (штаммы MTH-68/H, PV701, NDV-HUJ и др.), вирусу кори, вирусу Сендай, вирусу везикулярно-стоматита и коксакивирусу A21. Перспективным направлением являются генетические модификации вирусов (удаление генов вирулентности, экспрессия иммуномодуляторов), использование диких штаммов, а также комбинированные подходы с иммунотерапией и клеточными технологиями. **Заключение.** Онколитическая вирусотерапия в настоящее время проходит этап интеграции в клиническую практику. Основные тенденции включают персонализацию терапии, развитие комбинированных схем лечения и активное применение методов редактирования генома. Перспективным направлением остается дальнейшее изучение диких штаммов вирусов как источника новых онколитических агентов.

Ключевые слова: онколитические вирусы, онколитическая вирусотерапия, клинические испытания, вирус болезни Ньюкасла, вирус простого герпеса, вирус вакцинии, аденовирус, генетическая инженерия.

DEVELOPMENT OF ONCOLYTIC VIRAL THERAPIES: CLINICAL EXPERIENCE AND EMERGING CANDIDATES. A REVIEW

V.S. Kovalenko^{1,2}, L.S. Adamenko^{1,2}, A.V. Glushchenko¹, A.P. Trashkov³,
A.M. Shestopalov¹, M.I. Voevoda¹

¹Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine

2, Timakova St., Novosibirsk, 630060, Russia

²Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences

8, Lavrentiev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia

³Research Center "Kurchatov Institute"

1, Akademika Kurchatov Square, Moscow, 123182, Russia

Abstract

Objective. This review summarizes the current state of development of oncolytic virus-based therapeutics, including already approved agents, candidates in clinical and preclinical trials, and emerging trends in oncolytic virotherapy as of 2025. **Material and Methods.** A systematic literature search was performed in Web of Science, Scopus, PubMed and the Russian Science Citation Index (RSCI) covering the period from 1990 to 2025. The review includes peer-reviewed publications indexed in Web of Science and Scopus as well as clinical trial reports (phases I–III). **Results.** By 2025, four oncolytic virus products have been approved for clinical use: Talimogene laherparepvec (T-VEC, Imlygic®), Teserpaturev (G47Δ, Delytact®), Oncorine (H101), and Rigvir. Their therapeutic effect is mediated by selective replication in tumor cells followed by cell lysis, combined with the induction of innate and adaptive immune responses. Ongoing clinical trials investigate additional candidates, including adenovirus-based therapies (CG0070, DNX-2401, ONCOS-102), vaccinia virus (Pexa-Vec), and modified herpes simplex viruses (Seprehvir). Novel research efforts also focus on Newcastle disease virus (NDV; strains MTH-68/H, PV701, NDV-HUJ), measles virus, Sendai virus, vesicular stomatitis virus, and coxsackievirus A21. Advances in genetic engineering, such as deletion of virulence genes, insertion of immune-modulatory transgenes, and the use of genome editing tools have enhanced the selectivity and safety of viral constructs. In addition, the exploration of wild-type strains as potential oncolytic agents is emerging as a promising field. **Conclusion.** Oncolytic virotherapy is transitioning into an established component of cancer treatment. Major trends include the personalization of therapy, integration with immune checkpoint inhibitors and cell-based strategies, and the application of advanced genome editing technologies. The investigation of wild-type viral strains remains an important future direction for identifying novel oncolytic agents.

Key words: oncolytic viruses, oncolytic virotherapy, clinical trials, Newcastle disease virus, herpes simplex virus, vaccinia virus, adenovirus, genetic engineering.

Введение

По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), в 2022 г. в мире зарегистрировано около 20 млн новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО) и 9,7 млн случаев смерти от онкологических заболеваний [1]. На первом месте среди часто встречающихся ЗНО вновь стоит рак легких, затем следуют рак молочной железы, колоректальный рак, рак простаты и рак желудка. В том же отчете МАИР представляет неутешительный прогноз на 2050 г. По расчетам специалистов, частота онкологических заболеваний увеличится на 57 % в связи с тенденцией роста употребления табачных изделий, алкогольной продукции, ожирения и ухудшения экологической обстановки.

Увеличение количества случаев онкологических заболеваний также связано с улучшением методов диагностики, введением регулярных специфических осмотров людей с предрасположенностью

возникновения различного типа рака и ежегодного осмотра взрослого населения. Основными методами лечения ЗНО являются химиотерапия, лучевая терапия и хирургическое вмешательство. Несмотря на значительные достижения, все они обладают рядом ограничений, включая серьезные побочные эффекты, резистентность опухолей к терапии и снижение качества жизни пациентов [2]. В связи с этим ведутся активные исследования в области разработки более селективных и эффективных подходов к лечению ЗНО.

Одним из перспективных направлений является онколитическая вирусная терапия (ОВТ), основанная на использовании вирусов, способных избирательно инфицировать и разрушать опухолевые клетки, не нанося значительного вреда здоровым тканям [3]. Этот метод сочетает в себе преимущества биологической терапии и иммуномодуляции, что делает его уникальным в современной онкологии.

Исследования в области онколитических вирусов активно развиваются, существует несколько вирусных платформ, прошедших клинические испытания или находящихся на различных стадиях разработки. Среди них модифицированные аденовирусы, вирус герпеса, вирус болезни Ньюкасла, реовирусы и др. Некоторые онколитические вирусы уже одобрены к применению, например Talimogene Laherparepvec (T-VEC) на основе вируса простого герпеса. Дальнейшее изучение механизмов онколизиса, а также разработка комбинированных подходов, включающих вирусную терапию в сочетании с иммунопрепаратами, химиотерапией и другими методами, открывают новые перспективы в борьбе с онкологическими заболеваниями. В последние годы ОВТ претерпела существенные трансформации, связанные с изменениями в списках зарегистрированных вирусных препаратов, расширением данных клинических исследований II–III фаз, развитием комбинированных иммуноонкологических подходов.

Целью исследования является анализ современного состояния и перспектив развития онколитических вирусных платформ по публикациям за период 2017–25 гг. с включением ключевых исторических исследований 1990–2000-х гг. для формирования контекста эволюции подходов и обоснования современных направлений биоинженерии онколитических вирусов.

Исторический обзор развития онколитической вирусной терапии

Первые наблюдения потенциального онколитического действия вирусов относятся к началу XX века. Стоит отметить, что вирусные инфекции показывали наиболее эффективные онколитические свойства у пациентов с иммунодефицитными формами рака, такими как лейкозы. Это наблюдение подтверждалось несколькими задокументированными случаями, когда вирусные инфекции приводили к регрессии опухолей, особенно у пациентов с лейкемией и лимфомой. Прорывы в области генной инженерии и молекулярной биологии позволили более детально изучить механизмы вирусной репликации в опухолевых клетках. Модификации также направлены на улучшение селективности к опухолевым клеткам, повышение безопасности использования вирусов в условиях организма и усиление терапевтической эффективности.

Открытие 2012 г. по целенаправленному удалению генов значительно расширило область применения вирусных объектов в онкологии. К примеру, вирус простого герпеса (HSV-1) был модифицирован путем удаления гена *ICP34.5*, ответственного за нейровирулентность, что позволило снизить его патогенность и одновременно сохранить способность селективно размножаться в опухолевых клетках [4]. Итогом этих разработок стало создание одного из первых зарегистрированных онколитиче-

ских вирусных препаратов – T-VEC, полученного на основе HSV-1 и одобренного FDA в 2015 г. для лечения меланомы.

В это же время пристальное внимание исследователей привлекли и другие вирусы, обладающие онколитическим потенциалом. Особое место занял вирус болезни Ньюкасла (Newcastle Disease Virus, NDV), представляющий собой ортомиксовирус, способный избирательно реплицироваться в злокачественных клетках с нарушенной интерфероновой системой [5]. В ряде доклинических и клинических исследований NDV продемонстрировал выраженные онколитические свойства при низкой токсичности, что делает его перспективной платформой для виротерапии различных типов опухолей.

Активно исследуются вирусы кори, вирус Сендай, реовирусы, аденовирусы, везикулярный стоматитный вирус и вирусы коксаки, каждый из которых обладает определенными преимуществами в контексте специфичности, иммуногенности и возможности генной модификации. Большое внимание уделяется сочетанию ОВТ с иммунотерапевтическими подходами, такими как использование ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, которые могут усиливать противоопухолевый иммунный ответ, индуцируемый онколитическими вирусами [6].

В настоящее время онколитическая виротерапия перестала быть исключительно экспериментальной областью. Ведутся клинические испытания десятков вирусных препаратов, а вирусная платформа рассматривается как компонент комбинированного лечения, наряду с химиотерапией, лучевой терапией и иммунотерапией. Таким образом, многолетняя эволюция идей и практик, восходящая к случайным наблюдениям врачей XIX века, привела к формированию полноценного научного направления, имеющего огромный потенциал в лечении резистентных и рецидивирующих форм рака.

Основные механизмы действия онколитических вирусов

Онколитические вирусы (ОВ) действуют на опухолевые клетки и микроокружение посредством нескольких ключевых механизмов, что делает их уникальным и многообещающим классом противоопухолевых агентов. Основным механизмом действия ОВ заключается в их способности избирательно инфицировать и разрушать опухолевые клетки, не повреждая нормальные ткани. Этот процесс называется вирус-индуцированным цитоллизом, или прямым онколизисом. Многие ОВ обладают естественной или генно-инженерной способностью размножаться преимущественно в опухолевых клетках. Это возможно благодаря ряду особенностей последних. У таких клеток происходит нарушение интерфероновых сигнальных путей, которые в нормальных клетках обеспечивают противовирусную защиту. Дефекты в JAK/

STAT-сигналинге опухолевых клеток обеспечивают им активную пролиферацию и дальнейшее размножение, но в таком случае нарушаются пути избегания вирусных частиц [7].

После проникновения в клетку вирус запускает репликацию своего генома и сборку новых вирионов. Это приводит к разрушению клеточной мембраны, нарушению митохондриальной функции, индукции аутофагии или апоптоза и, в конечном счете, к литической гибели клетки. Этот процесс сопровождается высвобождением новых вирусных частиц, которые инфицируют соседние опухолевые клетки, формируя эффект «самоусиливающегося» онколиза [8].

Иммуногенная клеточная гибель (ICD) – второй путь уничтожения злокачественных клеток, который безотрывно связан с лизисом, так в процессе разрушения клеток происходит высвобождение специфических молекул. DAMPs, например HMGB1, в большом количестве выбрасываются в микроокружение опухоли после разрушения клеток [9]. Улавливая эти частицы, активируются дендритные клетки (DC), фагоцитирующие фрагменты опухоли и представляющие антигены лимфоцитам. И, наконец, формируется эффективный цитотоксический Т-клеточный ответ против опухоли. Таким образом осуществляется естественное «раскрытие» раковых антигенов для иммунной системы пациента.

Успешное использование ОВ приводит к появлению долгоживущих клеток памяти и формированию системного иммунного ответа, направленного на предотвращение рецидивов. В клинических испытаниях T-VEC у пациентов с меланомой наблюдались инфильтрация опухоли CD8⁺ Т-клетками и продукция IFN- γ , что коррелировало с ответом на терапию [10].

Опухолевое микроокружение (TME, tumor microenvironment) представляет собой сложную сеть клеток, внеклеточного матрикса, сосудов, цитокинов и иммунных компонентов, которая поддерживает рост и устойчивость опухоли. Одним из ключевых элементов TME является ангиогенез – формирование новых кровеносных сосудов, питающих опухоль.

Многие ОВ обладают способностью подавлять ангиогенез, что приводит к кислородному и питательному голоданию опухоли, снижает ее рост и способствует разрушению. Из зафиксированных фактов наиболее интересен ОВ VSV (вирус везикулярного стоматита), который снижает экспрессию VEGF (vascular endothelial growth factor) – одного из главных медиаторов ангиогенеза, что показано на моделях колоректального рака [11].

Перечисленные преимущества использования онколитических вирусов позволяют рассматривать их не только как самостоятельные противоопухолевые агенты, но и как важный компонент комбинированной терапии. Традиционная химиотерапия,

обладающая выраженной прямой цитотоксичностью, часто сопровождается формированием лекарственной резистентности и развитием иммуносупрессивного опухолевого микроокружения. Иммуносупрессия реализуется за счет селекции опухолевых клонов с повышенной экспрессией иммунных чекпойнт-молекул, накопления регуляторных Т-клеток и миелоидных супрессорных клеток, а также поляризации опухоль-ассоциированных макрофагов в иммуносупрессивный фенотип. Дополнительным фактором является повреждение и функциональное истощение эффекторных звеньев противоопухолевого иммунитета под действием цитостатиков, что приводит к формированию хронически подавленного иммунного ответа [12].

Одновременно активация ответа на повреждение ДНК в опухолевых клетках сопровождается вовлечением сигнальных каскадов p53, ATM/ATR и NF- κ B, что может транзиторно повышать экспрессию DAMPs, провоспалительных цитокинов и хемокинов, а также усиливать презентацию опухолевых антигенов. Эти эффекты способствуют кратковременной иммунизации опухолевого микроокружения и повышению восприимчивости опухолевых клеток к онколитической вирусной инфекции [12, 13]. Кроме того, в ряде моделей показано, что отдельные режимы химиотерапии способны снижать численность регуляторных Т-клеток и миелоидных супрессорных клеток, а также смещать поляризацию опухоль-ассоциированных макрофагов в сторону провоспалительного фенотипа, формируя условия для синергизма с онколитическими вирусами [14].

Зарегистрированные онколитические вирусы в клинической практике

Прорывы в области генной инженерии, вирусологии и иммунологии привели к регистрации первых онколитических вирусов для клинического применения. Эти препараты демонстрируют эффективность против различных видов злокачественных опухолей и открывают новые возможности для иммуноонкологии. В табл. 1 представлен список одобренных и используемых препаратов на основе ОВ.

T-VEC

T-VEC – первый онколитический вирус, одобренный FDA и ЕМА для лечения неоперабельной меланомы. Препарат создан компанией BioVex на основе HSV-1, модифицированного для селективной репликации в опухолевых клетках и стимулирования иммунного ответа [15]. Для достижения наибольшего уровня селективности и безопасности использования вирус подвергнут трем ключевым модификациям. В первую очередь удален ген γ 34.5, который кодирует белок ICP34.5, ответственный за подавление клеточного стресс-ответа, что снижает нейровирулентность и позво-

Таблица 1/Table 1

Одобренные препараты на основе ОВ
Approved oncolytic virus-based therapies

Препарат/ Therapy	Вирусная платформа/ Viral platform	Страна одобрения/ Country of approval	Год/ Year	Показания/ Indications
T-VEC (Imlygic)	HSV-1	США (FDA), ЕС (EMA)/ USA (FDA), EU (EMA)	2015	Меланома IIIB–IV стадии/ Stage IIIB–IV melanoma
G47Δ (Delytact)	HSV-1 (3-кратная делеция)/ HSV-1 (triple-deleted herpes simplex virus)	Япония (PMDA)/ Japan (PMDA)	2021	Рецидивирующая глиобла- стома/ Recurrent glioblastoma
Rigvir (отозван)/ Rigvir (withdrawn)	ECHO-7 (немодифицированная форма)/ ECHO-7 (non-modified strain)	Латвия (отозван в 2019)/ Latvia (withdrawn in 2019)	2004	Меланома, опухоли ЖКТ (спорно)/ Melanoma, gastrointestinal cancers (controversial)
Oncorine (H101)	Аденовирус модифицированный (E1B делеция)/ Genetically modified adenovirus (E1B deletion)	Китай (CFDA/NMPA)/ China (CFDA/NMPA)	2005	Рак шеи и головы в комбина- ции с химиотерапией/ Head and neck cancer in com- bination with chemotherapy

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

ляет вирусу реплицироваться преимущественно в опухолевых клетках, где сигнал защиты нарушен. Делеция гена, ответственного за наработку белка ICP47, снимает блокаду антигенной презентации и способствует активации адаптивного иммунного ответа. Так усиливается презентация вирусных и опухолевых антигенов через МНС I, что, в свою очередь, стимулирует иммунный ответ. Дополнительно в геном вируса встроен ген *GM-CSF*, что усиливает рекрутирование дендритных клеток и формирование системного противоопухолевого иммунного ответа [15].

T-VEC сочетает прямой онколизис с выраженной иммуномодуляцией. Репликация вируса в опухолевых клетках приводит к их разрушению и высвобождению опухолевых антигенов, которые в присутствии GM-CSF эффективно захватываются антиген-презентирующими клетками. Это инициирует активацию цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов и формирование противоопухолевой иммунной памяти. Таким образом, T-VEC действует не только локально, но и оказывает системное влияние на опухолевый процесс.

Клиническая эффективность доказывалась путем прохождения всех фаз клинических исследований. Ключевое рандомизированное клиническое исследование III фазы включало 436 пациентов с неоперабельной меланомой. Целью исследования было сравнение эффективности T-VEC и GM-CSF у больных с кожными, подкожными или лимфатическими метастазами. Результаты показали, что частота стойкого ответа составила 16,3 % в группе T-VEC против 2,1 % в группе GM-CSF ($p < 0,001$) [16]. Общий ответ составил 26,4 % в группе T-VEC. У пациентов с метастазами только в коже, подкожной клетчатке и лимфоузлах медиана общей выживаемости достигала 23,3 мес по сравнению

с 18,9 мес в контрольной группе (GM-CSF), что свидетельствует о потенциале вируса при менее агрессивных формах заболевания [17].

Помимо сравнения с иммуностимулирующей терапией, клинические данные и ретроспективные анализы указывают на преимущества T-VEC по сравнению с традиционной химиотерапией, применявшейся ранее при распространенной меланоме. Так, стандартные химиопрепараты, такие как дакарбазин и темозоломид, характеризовались низкой частотой объективного ответа (как правило, не превышающей 10–15 %) и отсутствием стойких длительных ремиссий, а медиана общей выживаемости при их применении оставалась ограниченной [18].

Наиболее выраженный эффект T-VEC демонстрирует у пациентов с локализованными метастатическими очагами (стадии IIIB–IVM1a), в то время как его эффективность при висцеральных метастазах ограничена. В связи с этим T-VEC также исследуется в комбинированных схемах с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, такими как ipilimumab (анти-CTLA-4) и pembrolizumab (анти-PD-1), где наблюдается синергизм действия.

G47Δ (Delytact®, Teserpaturev)

G47Δ представляет собой онколитический вирус третьего поколения на основе HSV-1. Препарат разработан в Университете Токио и в 2021 г. получил условное одобрение в Японии для лечения злокачественных глиом, став первым онколитическим вирусом, официально зарегистрированным для этой нозологии [19]. Вирусная конструкция G47Δ характеризуется тремя ключевыми модификациями. Удаление обоих аллелей гена $\gamma 34.5$ приводит к потере нейровирулентности и ограничивает

репликацию в нормальных клетках. Делеция гена *α47* способствует повышению экспрессии молекул МНС I, что усиливает антигенную презентацию и иммуногенность инфицированных клеток. Дополнительно в локус ICP6 встроен бактериальный ген *lacZ*, кодирующий β-галактозидазу, что инактивирует вирусную рибонуклеотидредуктазу и тем самым снижает возможность репликации в нормальных тканях [20].

Механизм противоопухолевого действия G47Δ носит комбинированный характер. Селективная репликация приводит к прямому лизису опухолевых клеток, включая глиомные стволовые клетки, которые проявляют устойчивость к стандартной терапии. Дополнительно вирус индуцирует выраженную инфильтрацию опухоли CD4- и CD8-Т-лимфоцитами, сопровождающуюся снижением числа иммунорегуляторных клеток (Foxp3⁺ Tregs) и формированием системного противоопухолевого иммунного ответа. Терапевтический эффект G47Δ обусловлен непосредственным цитолитическим действием и иммуномодуляцией [20].

Результаты клинических исследований продемонстрировали клиническую значимость применения препарата. В открытом исследовании II фазы у пациентов с рецидивирующей или остаточной глиобластомой односторонняя общая выживаемость составила 84,2 %, медиана общей выживаемости – 20,2 мес, что существенно превосходит исторические данные для пациентов с аналогичной патологией. Отмечалось также формирование стойкого иммунного ответа с длительной Т-клеточной инфильтрацией опухоли. Профиль безопасности характеризовался в основном легкими или умеренными нежелательными явлениями (лихорадка, головная боль, тошнота), серьезные осложнения встречались редко.

Таким образом, G47Δ представляет собой клинически значимый пример эволюции онколитических вирусов, сочетающий генетическую безопасность, избирательный онколиз и иммуномодуляцию. Его регистрация в Японии стала важным этапом в развитии вирусной онкотерапии и открыла новые перспективы для лечения агрессивных опухолей ЦНС.

Oncorine (H101)

Oncorine® (H101) является первым онколитическим аденовирусом, одобренным для клинического применения. В 2005 г. препарат получил регистрацию Государственного управления по контролю за продуктами и лекарствами Китая (CFDA, NMPA) для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи в комбинации с химиотерапией на основе цисплатина [21].

H101 представляет собой рекомбинантный человеческий аденовирус серотипа 5, модифицированный по принципу, аналогичному прототипу ONYX-015. Генетическая конструкция характери-

зуется делецией в области E1B-55kDa, что предотвращает инактивацию белка p53 и делает вирус селективным к опухолевым клеткам, у которых нарушена функция p53. Дополнительно в геноме вируса присутствует делеция части региона E3, что увеличивает безопасность препарата и позволяет повысить продуктивность вируса при культивировании [22].

Механизм H101 основан на способности вируса избирательно реплицироваться в опухолевых клетках, дефицитных по p53, что приводит к цитолитическому разрушению опухоли. При этом высвобождающиеся опухолевые антигены могут индуцировать активацию врожденного и адаптивного иммунного ответа, что усиливает системный противоопухолевый эффект. Прямой онколиз сочетается с иммуномодуляцией, хотя степень иммунного ответа, индуцированного H101, считается менее выраженной по сравнению с онколитическими вирусами, экспрессирующими иммунные цитокины, такими как GM-CSF [23].

Клиническая эффективность H101 впервые продемонстрирована в рандомизированном исследовании II–III фазы, включавшем 123 пациента с плоскоклеточным раком головы и шеи. Комбинация H101 с цисплатином и 5-фторурацилом показала частоту объективного ответа 78,8 %, в то время как монокимиотерапия обеспечивала 39,6 % ($p < 0,001$). Общая выживаемость в группе комбинированной терапии также была значимо выше.

Rigvir (ECHO-7)

Rigvir представляет собой онколитический вирус на основе энтеровируса ECHO-7 (Enteric Cytopathic Human Orphan virus, серотип 7), первоначально выделенного в 1960-е гг. из кишечника здорового ребенка. Вирус принадлежит к семейству *Picornaviridae*, роду *Enterovirus B* и характеризуется отсутствием патогенности для человека. С середины 1960-х гг. в Латвийском онкологическом центре проводились исследования его противоопухолевого потенциала, что привело к разработке препарата Rigvir, зарегистрированного в Латвии в 2004 г. для лечения меланомы кожи [24].

Rigvir не является генетически модифицированным вирусом. Он представляет собой дикий штамм ECHO-7, адаптированный к репликации в опухолевых клетках, преимущественно меланочитарного происхождения. Основной механизм действия заключается в селективной репликации вируса в злокачественных клетках и их последующем лизисе. Дополнительно предполагалось участие иммуномодулирующих эффектов, связанных с активацией врожденного и адаптивного иммунитета [25].

Данные о клинической эффективности Rigvir остаются ограниченными и противоречивыми. В ранних клинических исследованиях в Латвии сообщалось о положительном влиянии препарата на

общую и безрецидивную выживаемость пациентов с меланомой кожи IB–IIС и IIIA стадии, особенно при адъювантной терапии после удаления первичной опухоли. В одном из наблюдательных исследований 3-летняя общая выживаемость достигала 57–78 % в зависимости от стадии заболевания, что превышало исторические данные для сравнимых когорт. Однако в последующие годы международное сообщество подвергло Rигvir критике из-за недостатка данных многоцентровых, рандомизированных клинических исследований. Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) и Американская FDA не рассматривали препарат к регистрации. В 2019 г. Государственное агентство лекарственных средств Латвии отозвало лицензию Rигvir после выявленных несоответствий в производственном контроле и недостаточности доказательной базы.

Несмотря на то, что Rигvir стал первым официально зарегистрированным онколитическим энтеровирусом, его последующая история продемонстрировала необходимость строгой доказательной базы и соответствия международным стандартам при выводе подобных препаратов на рынок. Хотя Rигvir больше не применяется, он представляет исторический интерес как ранний пример внедрения ОВТ в клиническую практику.

Побочные эффекты вирусных препаратов и ограничения их использования

Несмотря на клинические успехи отдельных ОВ, их терапевтическое применение сопровождается рядом побочных эффектов, которые необходимо учитывать при разработке и клиническом использовании. Онколитические вирусы гриппозных групп, включая T-VEC, могут вызывать острые системные реакции, напоминающие вирусную инфекцию. У пациентов в первые дни после начала лечения могут проявляться лихорадка, головная боль, утомляемость, озноб. Как правило, эти симптомы являются транзиторными и могут исчезать спонтанно или под влиянием симптоматической терапии (парацетамол, ибупрофен). Эти синдромы отражают индукцию провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α , IFN- α) вследствие взаимодействия вируса с врожденным иммунитетом [26]. При введении препарата в опухолевый узел возможны местные проявления: локальная боль, отек, покраснение или инфильтрат в месте инъекции. Это обычно связано с активацией местного воспалительного ответа и не требует отмены терапии, но может потребовать анальгетиков или местных противовоспалительных средств [27].

При повторных введениях ОВ велик риск нейтрализации вируса антителами, что может снижать эффективность терапии. Иммунная память против вируса может развиваться быстро, особенно при системном введении, ограничивая многократное использование одного и того же вектора, что по-

казано на примере онколитического вируса кори (MV-NIS) у пациентов с множественной миеломой [28]. Это является одной из причин разработки новых штаммов и серотипов, чтобы обходить существующие антитела к часто используемым платформам. Однако для препаратов, одобренных и использующихся в медицинской практике, такого эффекта не было выявлено.

Опухолевое микроокружение часто подавляет противовирусный и противоопухолевый ответ. Это связано с высокой плотностью Treg, MDSC и экспрессией PD-L1, которые могут снижать эффективность как непосредственного онколизиса, так и опосредованной иммунотерапии. Это подталкивает к комбинированным протоколам, включающим ингибиторы контрольных точек, что показывает лучшие результаты, чем монотерапия вирусами [9].

Вирусные онколитические препараты на поздних стадиях клинических испытаний

Несмотря на то, что лишь ограниченное число ОВ получило официальное одобрение для клинического применения, за последние два десятилетия спектр кандидатов, находящихся на стадии II–III фаз клинических исследований, значительно расширился. Эти разработки отражают прогресс в области молекулярной биологии и вирусной инженерии, позволивший создавать штаммы с улучшенной селективностью к опухолевым клеткам, повышенной способностью индуцировать противоопухолевый иммунитет и сниженной токсичностью. Препараты данной группы занимают промежуточное положение между уже зарегистрированными ОВ и экспериментальными вирусными платформами, являясь ключевым звеном в трансляции фундаментальных достижений в практическую онкологию.

ONCOS-102 (Ad5/3-D24-GM-CSF)

ONCOS-102 представляет собой рекомбинантный аденовирус серотипа 5 с химерным фибробелком Ad5/3, который обеспечивает улучшенное заражение опухолевых клеток с низкой экспрессией CAR-рецепторов [29]. Вирус содержит ген GM-CSF, что позволяет стимулировать противоопухолевый иммунный ответ и усиливать системное разрушение опухоли. Генетическая конструкция ONCOS-102 дополнительно включает делецию 24 нуклеотидов в области гена *E1A*, что предотвращает связывание *E1A* с ретинобластомным белком (Rb) в нормальных клетках, ограничивая репликацию вируса преимущественно опухолевыми клетками. Такая селективность обеспечивает сочетание безопасности и высокой онколитической активности.

Онколитическое действие ONCOS-102 основано на двух взаимодополняющих процессах. С одной стороны, вирус реплицируется в опухолевых

клетках, вызывая их прямой лизис и высвобождение опухолевых антигенов. С другой стороны, экспрессия GM-CSF способствует рекрутированию дендритных клеток и активации CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов, что усиливает системный противоопухолевый иммунный ответ [30]. Такой комбинированный механизм обеспечивает как локальный, так и отдаленный эффект на опухолевую ткань, создавая основу для потенциальной синергии с другими иммунотерапевтическими подходами.

Клинические исследования II фазы показали, что ONCOS-102 обладает выраженным иммуномодулирующим эффектом. У пациентов с рецидивирующей мезотелиомой наблюдалось увеличение инфильтрации CD8⁺ Т-лимфоцитов в опухолевой ткани и в ряде случаев достижение частичных объективных ответов [31]. Аналогичные иммунологические эффекты были зафиксированы при лечении сарком и других солидных опухолей, включая повышение экспрессии PD-L1 и интерферона- γ в опухолевой ткани, что создает основу для комбинирования с ингибиторами контрольных точек. Профиль безопасности ONCOS-102 остается благоприятным: наиболее часто регистрировались гриппоподобные симптомы, лихорадка, утомляемость и локальные реакции в месте инъекции, без серьезных системных осложнений. Многочисленные исследования ONCOS-102 подтверждают его высокий онколитический потенциал прямого, системного и комбинированного действия.

Реха-Vec (JX-594)

Реха-Vec (JX-594) представляет собой генетически модифицированный штамм VV, обладающий исторически доказанной безопасностью применения у человека. Данный онколитический вирус был создан с целью комбинирования прямого цитолитического действия и стимуляции противоопухолевого иммунного ответа.

Генетическая конструкция Реха-Vec основана на делеции вирусного гена тимидинкиназы, что приводит к селективной репликации вируса преимущественно в опухолевых клетках с повышенной экспрессией тимидинкиназы и активным синтезом нуклеотидов. Дополнительно в геном вируса встроен ген человеческого GM-CSF, что обеспечивает локальную продукцию цитокина в опухолевой ткани и усиливает активацию дендритных клеток, Т-лимфоцитов и NK-клеток [32]. Дополнительным преимуществом препарата является природная тропность вируса к эндотелиальным клеткам, экспрессирующим факторы ангиогенеза. Таким образом осуществляется не только прямой путь лизиса уже сформированных опухолевых клеток, но и происходит воздействие на процессы опухолевой васкуляризации.

Клиническая эффективность Реха-Vec подтверждена в ряде ранних фаз испытаний. В исследовании

II фазы у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой внутривенное и интратуморальное введение Реха-Vec приводило к дозозависимому опухолевому лизису и значимому увеличению выживаемости по сравнению с контрольной группой [33]. Дополнительно наблюдались признаки системного иммунного ответа, включая выработку антител к опухолевым антигенам и активацию CD8⁺ Т-лимфоцитов. Однако в 2015 г., в более позднем многоцентровом исследовании III фазы у пациентов с распространенной гепатоцеллюлярной карциномой препарат не продемонстрировал значимого улучшения общей выживаемости при добавлении к стандартной терапии сорафенибом, что ограничило его дальнейшее продвижение на рынок [34].

DNX-2401

DNX-2401 (ранее известный как Delta-24-RGD) – это условно реплицирующийся аденовирус, специально сконструированный для селективного размножения в клетках злокачественной природы. Конструкция основана на двух ключевых генетических модификациях. Во-первых, в гене *E1A* выполнена делеция 24 нуклеотидов, нарушающая способность белка E1A связываться с белком Rb. Эта модификация ограничивает продуктивную репликацию вируса в нормальных клетках с интактным Rb-путем. Тогда как высокодифференцированные клетки и многие клетки злокачественных опухолей несут дефекты в Rb-пути, а значит, остаются восприимчивыми к репликации вируса [35]. Во-вторых, в структуру вирусного генома встроен ген, ответственный за репликацию RGD-пептида (аргинин-глицин-аспарагин), обеспечивающий связывание с интегринами $\alpha\beta3/\alpha\beta5$ и тем самым увеличивающий инфицируемость опухолевых клеток, у которых экспрессия классического CAR-рецептора часто снижена. В совокупности эти изменения придают DNX-2401 как селективность, так и повышенную способность проникать в опухоль [36].

Вирус реплицируется в опухолевой клетке вплоть до индукции ее лизиса, что сопровождается высвобождением опухолевых антигенов и формированием воспалительной микросреды, привлекающей цитотоксические Т-лимфоциты. Результаты доклинических и клинических исследований показывают, что после первоначального разрушения опухолевых клеток вирусом в некоторых случаях развивается стойкий Т-клеточный иммунный ответ против опухоли. Именно этот механизм, вероятно, объясняет случаи длительной ремиссии у отдельных пациентов даже после однократного введения DNX-2401. Эти наблюдения поддерживаются иммуногистохимическими данными о массивной инфильтрации CD8⁺ клетками и повышении экспрессии интерферон- γ в ткани опухоли после терапии [37].

Клинико-терапевтическая эффективность DNX-2401 была изучена в ряде ранних клинических испытаний и в комбинированных схемах. В открытом исследовании I фазы осуществлялось лечение с внутриопухолевым введением DNX-2401 у пациентов с рецидивирующей злокачественной глиомой, что привело к редким, но впечатляющим длительным ответам: у части пациентов отмечались очаговые некрозы опухоли и увеличение срока выживаемости, при этом серьезная вирус-ассоциированная токсичность отсутствовала. Эти данные породили клинический интерес к сочетанию DNX-2401 с ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКК).

Комбинация DNX-2401 с ингибитором PD-1 пембролизумабом проанализирована в исследованиях II фазы, при этом показано, что комбинированная терапия продемонстрировала клинически значимые показатели выживаемости [38]. Общая годовичная выживаемость составила 52,7 % (95 % CI 40,1–69,2 %), превысив заранее установленную границу. При этом наблюдались признаки иммунной перестройки опухолевой ткани, включая увеличение инфильтрации CD8⁺ клеток, и экспрессия маркеров активации. Эти результаты свидетельствуют о том, что аденовирусная онколитическая платформа может усиливать ответ на ИКК у пациентов с рецидивирующей глиомой и неблагоприятным прогнозом.

В недавнем исследовании у детей с диффузной интрастициальной глиомой и другими высокозлокачественными глиомами применение DNX-2401 сопровождалось медианой общей выживаемости порядка 17,8 мес у части пациентов и более длительными клиническими ответами в отдельных случаях, что раскрывает привлекательность использования такой вирусной платформы для опухолей ЦНС [38].

CG0070

CG0070 представляет собой онколитический аденовирус, разработанный для терапии немешечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НИРМП), устойчивого к BCG-терапии. Конструкция препарата основана на аденовирусе серотипа 5, в геноме которого E1A-регион находится под активацией промотора человеческого гена *E2F-1*. Такая модификация позволяет вирусу реплицироваться преимущественно в клетках с дисфункцией пути Rb, характерной для большинства опухолей мочевого пузыря [39]. Таким образом достигается высокая селективность репликации в опухолевой ткани при минимальном инфицировании нормальных клеток.

Помимо этого, в геном вируса встроен терапевтический ген человеческого GM-CSF. Экспрессия GM-CSF усиливает привлечение дендритных клеток и макрофагов в опухолевую микросреду, что способствует презентации опухолевых антигенов

и активации адаптивного иммунного ответа. Таким образом, CG0070 сочетает прямой онколитический эффект с выраженной иммуностимулирующей активностью.

Клиническая эффективность CG0070 продемонстрирована в исследованиях II фазы у пациентов с НИРМП после безуспешной BCG-терапии. Общий уровень ответа через 6 мес составил около 47 %, при этом наилучшие результаты наблюдались у пациентов с наличием мутаций в пути Rb [40]. Последующие исследования подтвердили благоприятный профиль безопасности. На основании этих данных CG0070 был признан перспективным кандидатом для терапии резистентных форм НИРМП, в настоящее время продолжаются клинические испытания III фазы по сравнению его эффективности с повторной BCG-терапией и другими стандартами лечения.

Таким образом, CG0070 представляет собой пример целенаправленной разработки онколитического вируса, сфокусированного на одной из наиболее актуальных клинических задач – лечении резистентного немешечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Его конструкция демонстрирует возможности рационального использования онколитической виротерапии: сочетание опухоли-селективного промотора и экспрессии иммуностимулирующего цитокина позволило объединить прямое уничтожение опухоли с активацией противоопухолевого иммунного ответа.

Seprehvir (HSV1716)

Seprehvir (HSV1716) представляет собой модифицированный штамм HSV-1 от компании Virttu Biologics Ltd. Этот вирус стал одним из первых представителей герпесвирусов, исследуемых в клинических испытаниях еще с 1990-х гг., и до сих пор рассматривается как перспективная платформа для терапии солидных опухолей. Основное генетическое изменение HSV1716 связано с делецией обеих копий гена *RL1*, кодирующего белок ICP34.5. Как уже отмечалось ранее при обсуждении других онколитических платформ на основе HSV-1, этот белок играет центральную роль в противодействии клеточному механизму противовирусной защиты, предотвращая остановку трансляции за счет контроля фосфорилирования eIF2 α . Удаление *ICP34.5* приводит к потере способности вируса эффективно размножаться в нормальных клетках с сохраненной активностью антивирусных путей. Вместе с тем, опухолевые клетки, в которых эти сигнальные механизмы нарушены, остаются восприимчивыми к репликации вируса, что обеспечивает селективность действия Seprehvir [41].

Ранние клинические испытания I фазы у пациентов с глиобластомой показали удовлетворительный профиль безопасности и переносимости как при однократных, так и при повторных инъекциях HSV1716 в остаточные опухоли после хирургиче-

ского удаления. При этом у некоторых пациентов наблюдались признаки некроза опухолевой ткани без проявлений нейровирулентности или системной токсичности [42]. В последующих исследованиях препарат был протестирован при различных солидных опухолях, включая нейробластому, меланому, мезотелиому и саркому. Однако из-за упрощенной системы генетических модификаций по сравнению с ранее описанными, одобренными препаратами в исследованиях монотерапии онколитическая эффективность ограничена. Так, в испытаниях с нейробластомой внутривенное введение HSV1716 оказалось безопасным и сопровождалось признаками вирусной репликации в опухоли, однако выраженных объективных ответов не было [42]. Однако такой эффект мог быть обусловлен ограниченным количеством экспериментальных моделей.

Таким образом, Seprahvir продемонстрировал высокий уровень безопасности и способность инициировать иммунные эффекты, но как самостоятельный терапевтический агент оказался ограниченно эффективным. В настоящее время он рассматривается прежде всего как платформа для комбинированных подходов, особенно в сочетании с ИКК и стандартными методами противоопухолевой терапии.

Перспективные кандидаты вирусных онколитических агентов на ранних стадиях разработки

Несмотря на успешное продвижение ряда ОВ в клиническую практику, большая часть разработок в настоящее время находится на стадии доклинических и ранних клинических исследований. Эти перспективные кандидаты включают как полностью новые вирусные платформы, так и модификации уже известных вирусов, направленные на повышение селективности к опухолевым клеткам, усиление противоопухолевого иммунного ответа и улучшение фармакологической стабильности.

В последние годы особое внимание уделяется разработке онколитических вирусов на основе аденовирусов, герпесвирусов, вируса вакцинии и вируса Ньюкасла. Многие из них включают генетические модификации, такие как экспрессия иммуномодулирующих цитокинов (например, интерлейкинов и GM-CSF), интеграцию элементов CRISPR/Cas для редактирования генов опухолевой клетки, а также адаптацию вирусов к целевым рецепторам на поверхности опухолевых клеток.

Эти платформы исследуются при различных ЗНО, включая глиобластому, меланому, немешечно-инвазивный рак мочевого пузыря, саркому и метастатическое поражение печени. Основными целями доклинических исследований являются оценка селективности репликации, изучение профиля иммунной активации, определение оптимальных маршрутов введения и формуляций

для поддержания стабильности вируса. Далее в обзоре будут рассмотрены отдельные кандидаты, находящиеся на ранних стадиях разработки, с описанием их конструкции, механизма действия, предварительных доклинических и клинических результатов, а также особенностей применения и потенциальных перспектив.

Вирус болезни Ньюкасла

NDV, относящийся к парамиксовирусам птиц, уже несколько десятилетий рассматривается как перспективный кандидат для онколитической терапии. Его уникальность заключается в способности селективно реплицироваться в опухолевых клетках, где нарушены механизмы интерферонного ответа, при этом не вызывая значимого повреждения нормальных тканей человека. Интерес к NDV как к онколитическому агенту появился в середине XX века, когда были зафиксированы случаи спонтанного уменьшения опухолей у пациентов, зараженных этим вирусом. На этой основе в 1960–1970-х гг. предпринимались первые попытки экспериментального лечения отдельных пациентов с использованием «дикого» NDV. Хотя первоначальные подходы не имели должной стандартизации и воспроизводимости, именно эти работы заложили фундамент для последующей разработки ослабленных и адаптированных штаммов для терапии ЗНО.

Наибольшее распространение получили штаммы МТН-68/Н и PV701. МТН-68/Н был создан в Венгрии и применялся в клинической практике в ограниченных условиях еще в 1990-е гг. Сообщалось о случаях стабилизации заболевания и даже длительной выживаемости у пациентов с глиобластомой и меланомой при внутривенном или интраперитонеальном введении препарата [43]. Штамм PV701, в свою очередь, стал предметом более масштабных исследований, включая клинические испытания I–II фазы в США и Канаде. В ряде случаев отмечались объективные противоопухолевые эффекты у больных с прогрессирующими солидными опухолями, включая рак легкого и колоректальный рак.

Онколитический потенциал NDV включает как прямое разрушение опухолевых клеток за счет репликации вируса и индукции апоптоза, так и опосредованное влияние через стимуляцию иммунной системы. Инфицирование опухолевых клеток NDV сопровождается высвобождением интерферонов I типа, ФНО- α и провоспалительных цитокинов, что способствует привлечению натуральных киллеров, дендритных клеток и запуску адаптивного противоопухолевого ответа. Важным элементом является индукция иммунотонной клеточной гибели, благодаря чему антигены опухоли становятся доступными для распознавания Т-клетками, формируя вторичный иммунный ответ и долговременную противоопухолевую защиту [44].

Таблица 2/Table 2

Перспективные штаммы NDV, исследуемые в качестве онколитического агента
Promising NDV strains under investigation as oncolytic agents

Название штамма/ Strain name	Уровень исследования/применение/ Level of investigation/application	Описание/Description
MTH-68/H	Клинические испытания, фазы I/II, case-series/ Clinical trials, phase I/II, case series	Один из наиболее проработанных штаммов, применяется при различных солидных опухолях/ One of the most extensively studied strains, used for the treatment of various solid tumors
PV701	Клинические испытания фазы I/ Phase I clinical trials	Натурально ослабленный штамм, используется внутривенно; есть данные по безопасности и ответам у пациентов/ Naturally attenuated strain administered intravenously; safety and preliminary efficacy data in patients are available
73-T	Клинические испытания, меланома и др./ Clinical studies, melanoma and other cancers	Исследуется как один из штаммов с онколитическим потенциалом/ Investigated as one of the strains with oncolytic potential
NDV-HUJ	Клинические испытания при глиобластоме и др./ Clinical trials in glioblastoma and other cancers	Есть исследования I/II фазы с этим штаммом/ Evaluated in phase I/II clinical studies
LaSota	Доклинические исследования, модифицированные версии/ Preclinical studies, including modi- fied variants	Лентогенный штамм с низкой вирулентностью, используется как основа для инженерных модифика- ций (например, с измененным сайтом F-белка) [45]/ Lentogenic strain with low virulence, widely used as a backbone for genetic engineering (e.g., modification of the F protein cleavage site) [45]
AMHA1	Доклинические исследования <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> / Preclinical <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> studies	Штамм, исследованный против опухолей ЖКТ и рака молочной железы [46]/ Investigated against gastrointestinal tumors and breast cancer [46]
Дикие штаммы NDV/ Wild-type NDV strains: NDV/ Altai/pigeon/770/2011, NDV/Altai/pigeon/777/2010, NDV/Yakutiya/ mallard/852/2011, NDV/Adygea/duck/12/2008	Доклинические исследования/ Preclinical studies	Некоторые естественные вирулентные штаммы с мощной цитотоксичностью; исследуются в лабораторных и животных моделях [47]/ Naturally occurring virulent strains exhibiting strong cytotoxic activity; studied in <i>in vitro</i> and animal models [47]

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Несмотря на то, что клинические испытания NDV не достигли регистрационного уровня, накопленные данные подтверждают его хорошую переносимость и выраженные иммуномодулирующие свойства. Сегодня интерес к NDV возрождается в контексте комбинированных стратегий: в экспериментах показано, что вирус может усиливать эффективность иммунных чекпойнт-ингибиторов, а также использоваться в сочетании с клеточными технологиями, включая CAR-T (табл. 2).

Одной из ключевых предпосылок персонализации терапии NDV является оценка молекулярного и иммунного состояния опухоли. Для ряда опухолей установлено, что нарушение экспрессии сигнальных компонентов типа I интерферонов, RIG-I/MAVS-путей служит маркером повышенной

чувствительности к NDV-инфекции, поскольку нормальные клетки способны более эффективно ограничивать вирусную репликацию через интерферон-опосредованные механизмы [48]. В то же время понимание профиля TME, включая уровень инфильтрации CD8⁺ Т-лимфоцитов, присутствие регуляторных Т-клеток и миелоидных супрессорных клеток, может помочь предсказать, насколько эффективно вирус сможет запускать иммунный ответ и формировать устойчивую иммунную память [49].

NDV остается одним из наиболее перспективных кандидатов для ОБТ. Его потенциал в контексте персонализированного лечения заключается в возможности стратификации пациентов по иммунному и молекулярному профилю опухоли,

выборе оптимального модифицированного штамма и способов введения, а также интеграции NDV в комбинированные схемы с иммуно- и клеточными терапиями. Такой подход позволяет рассматривать NDV не только как универсальный онколитический агент, но и как гибкую платформу, адаптируемую под биологические особенности конкретного опухолевого процесса.

Вирус Сендай (SeV)

Вирус Сендай относится к парамиксовирусам и является природным патогеном грызунов. В последние десятилетия SeV привлекает внимание как перспективная платформа для ОВТ. Основным преимуществом SeV являются его высокая иммуногенность и способность эффективно инфицировать дыхательные пути и эпителиальные ткани, а также широкий спектр клеточных мишеней. Механизм онколитического действия SeV базируется на селективной репликации в опухолевых клетках с нарушенным интерфероновым ответом и на индукции апоптоза через активацию каспазных каскадов. При этом вирус стимулирует мощный врожденный иммунный ответ за счет активации TLR7 и RIG-I-зависимых путей, что ведет к выработке интерферонов I типа и провоспалительных цитокинов [50].

Доклинические исследования показали, что SeV способен индуцировать противоопухолевые эффекты в моделях меланомы, рака легкого и колоректального рака. Внутриопухолевое введение рекомбинантного SeV сопровождалось выраженной инфильтрацией опухолевой ткани CD8⁺ Т-лимфоцитами и NK-клетками, что сопровождалось формированием устойчивого противоопухолевого иммунного ответа [51]. В ряде экспериментов было показано, что комбинированное использование SeV с иммуноонкологическими препаратами, включая ингибиторы контрольных точек (anti-PD-1, anti-CTLA-4), усиливает терапевтический эффект за счет синергизма противоопухолевого иммунного ответа [52].

Фармацевтические разработки на основе SeV сосредоточены преимущественно в области доклинических исследований. Наибольший интерес представляют рекомбинантные штаммы с дополнительными генами иммуномодуляторов, такими как GM-CSF или IL-12, которые повышают иммуногенность и усиливают противоопухолевый ответ.

Вирус везикулярного стоматита (VSV)

VSV из рода *Vesiculovirus* семейства *Rhabdoviridae* представляет собой РНК-содержащий вирус, вызывающий у животных острые заболевания, сопровождающиеся образованием везикул на слизистых оболочках. У человека случаи инфекции крайне редки и протекают, как правило, бессимптомно или в легкой форме, что делает VSV относительно безопасным кандидатом для использования

при ОВТ. Интерес к VSV связан с его уникальной способностью быстро реплицироваться в клетках, лишенных полноценного интерферонового ответа, что характерно для большинства опухолевых клеток. Таким образом, селективность VSV во многом определяется нарушениями противовирусной защиты в опухолях. При этом инфицирование приводит к выраженному цитолитическому эффекту за счет активации апоптоза и некроза [53].

Современные исследования направлены на создание генно-инженерных вариантов VSV, обладающих повышенной безопасностью и иммуномодулирующими свойствами. Одним из наиболее разработанных кандидатов является VSV-IFN β – рекомбинантный штамм, экспрессирующий интерферон-бета, что позволяет одновременно усиливать противоопухолевый иммунный ответ и снижать риск неконтролируемой репликации в нормальных тканях [54]. В доклинических моделях этот вирус показал высокую эффективность против ряда солидных опухолей, включая меланому, рак молочной железы и глиобластому.

В клинических исследованиях тестируется препарат VSV-IFN β -NIS, модифицированный вариант вируса, дополнительно несущий ген натрий-йодидного симпортера (NIS). Эта конструкция открывает возможность не только отслеживать распределение вируса с помощью радиоизотопных методов, но и применять дополнительное радиотерапевтическое воздействие за счет накопления радиоактивного йода в инфицированных клетках [55]. Первые результаты клинических испытаний у пациентов с глиобластомой и множественной миеломой продемонстрировали благоприятный профиль безопасности и признаки клинической активности.

Помимо этого, VSV активно используется как основа для платформенных вакцин и комбинированных схем терапии. Известен пример применения VSV в качестве векторной основы для создания вакцины против вируса Эбола (rVSV-ZEBOV), которая была зарегистрирована и успешно применена в условиях эпидемии [56]. Этот факт подтверждает потенциал VSV как клинически реализуемого вирусного вектора и усиливает интерес к его дальнейшему применению в онкотерапии.

Работы по созданию онколитических VSV-векторов в России находятся на ранних этапах и сосредоточены преимущественно в рамках фундаментальных исследований. Модифицированные VSV-конструкты разрабатываются с целью экспрессии иммуномодулирующих молекул и усиления противоопухолевого иммунного ответа. rVSV-mIL12-mGMCSF – рекомбинантный вирус везикулярного стоматита, экспрессирующий интерлейкин-12 мыши (mIL-12) и mGM-CSF, продемонстрировал выраженную противоопухолевую активность в доклинических моделях солидных опухолей. В экспериментах *in vivo* лечение rVSV-

mIL12-mGMCSF приводило к снижению объема опухоли на 60–90 % по сравнению с контрольными группами и увеличению медианы общей выживаемости животных в 1,5–2,5 раза [57]. В отличие от цитостатических препаратов, противоопухолевый эффект вирусной терапии сопровождался выраженной инфильтрацией CD8⁺ Т-лимфоцитов, увеличением продукции IFN-γ и формированием иммунологической памяти, обеспечивавшей защиту при повторном опухолевом вызове.

Вирус осповакцины

VV, относящийся к семейству *Poxviridae*, был подробно описан в предыдущем разделе и описании препарата JX-594 (Реха-Vec). Особый интерес в разработках онколитического препарата на ранних стадиях исследований представляет российская разработка VV-GMCSF-Lact, созданная в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН совместно с Государственным научным центром вирусологии и биотехнологии «Вектор». Этот рекомбинантный штамм вируса осповакцины был модифицирован для экспрессии GM-CSF и лактоферрина, что усиливает его онколитический и иммуномодулирующий потенциал. В 2023 г. препарат успешно прошел первую фазу клинических испытаний, показав высокий профиль безопасности и признаки противоопухолевой активности у пациентов с раком молочной железы [58]. Российская разработка является важным шагом в создании национальной платформы онколитической вирусотерапии и открывает перспективы для клинического внедрения.

Также российскими исследователями сконструирован двойной рекомбинантный VV, экспрессирующий GM-CSF и проапоптотический белок (VV-GMCSF-Apo). Показано, что данный вирус активирует каспазные сигнальные каскады, усиливая экспрессию маркеров апоптоза и иммуногенной клеточной гибели по сравнению с рекомбинантными вариантами, экспрессирующими только GM-CSF. В доклинических моделях VV-GMCSF-Lact и VV-GMCSF-Apo обеспечивали подавление роста опухоли на 94 и 85 % соответственно [59]. Эти данные свидетельствуют о том, что сочетание иммуномодулирующих и проапоптотических факторов может усиливать как прямое уничтожение опухолевых клеток, так и последующую активацию противоопухолевого иммунного ответа.

Перспективным направлением является конструирование рекомбинантных штаммов ОВ, сочетающих экспрессию GM-CSF и IL-24 – факторов, способных индуцировать апоптоз опухолевых клеток и модулировать противоопухолевый иммунный ответ. На примере VG9-GMCSF-IL24 показано, что такие конструкции обладают выраженной цитотоксической активностью в отношении опухолевых клеток *in vitro* и демонстрируют противоопухолевую эффективность в экспериментальных моделях

in vivo при сохранении относительной селективности к трансформированным клеткам по сравнению с нормальными [60].

Таким образом, вирус осповакцины продолжает оставаться одной из наиболее активно исследуемых платформ в области онколитической вирусотерапии. Опыт международных и отечественных проектов показывает, что его потенциал может быть реализован как в виде монотерапии, так и в составе комбинированных стратегий с иммунными чекпойнт-ингибиторами и другими формами иммунотерапии.

Заключение

Онколитическая вирусотерапия за последние десятилетия превратилась из экспериментального направления в одно из наиболее динамично развивающихся звеньев современной онкологии. Уже зарегистрированные препараты, такие как T-VEC, G47Δ, Oncorine, продемонстрировали клиническую эффективность и подтвердили концепцию возможности использования вирусов в качестве селективных противоопухолевых агентов. В то же время многочисленные кандидаты на основе аденовирусов, вируса вакцинии, NDV, вируса кори, коксакивируса и других платформ активно проходят клинические и доклинические испытания, что свидетельствует о широком спектре потенциальных стратегий. Общей тенденцией разработки ОВ является переход от использования природных штаммов к глубоко модифицированным конструкциям, сочетающим прямой онколиз с иммуномодулирующими свойствами. Наиболее часто применяемыми методами генной инженерии становятся делеции генов вирулентности (например, *ICP34.5* у HSV-1), введение селективных промоторов опухолевых клеток для контроля вирусной репликации (например, промотор теломеразы в аденовирусах), а также экспрессия терапевтических генов, кодирующих цитокины (GM-CSF), ингибиторы контрольных точек или ферменты, усиливающие чувствительность к химиотерапии. Все чаще создаются многокомпонентные векторы, объединяющие несколько механизмов противоопухолевого действия. При этом сохраняется высокий интерес к диким штаммам ОВ. Их естественная избирательность к опухолевым клеткам, а также способность индуцировать мощный противоопухолевый иммунный ответ делают их ценным источником для поиска новых терапевтических платформ. Современные подходы позволяют сочетать природный онколитический потенциал с точечной генной модификацией, что открывает перспективы для создания более безопасных и эффективных препаратов, сохраняющих преимущества диких штаммов.

Таким образом, онколитическая вирусотерапия формирует новую парадигму в лечении злокачественных опухолей, где вирусы становятся не

только прямыми цитотоксическими агентами, но и мощными иммунными адъювантами, способными инициировать долговременный противоопухолевый ответ. С учетом стремительного прогресса в области генной инженерии, а также расширяю-

щихся исследований природных штаммов можно ожидать, что в ближайшие годы число доступных клинической практике онколитических препаратов значительно возрастет, а их использование займет свое место в комплексной терапии рака.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 Feb 1 [cited 27.01.2025]. URL: <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing-amidst-mounting-need-for-services>.
2. Hu J., Wang Z., Wang X., Xie S. Side-effects of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with gastrointestinal cancers. *Peer J*. 2023; 11: e15277. doi: 10.7717/peerj.15277.
3. Goradel N.H., Baker A.T., Arashkia A., Ebrahimi N., Ghorghanlu S., Negahdari B. Oncolytic virotherapy: Challenges and solutions. *Curr Probl Cancer*. 2021; 45(1): 100639. doi: 10.1016/j.cupr.2021.100639.
4. Menotti L., Avitabile E. Herpes Simplex Virus Oncolytic Immunovirotherapy: The Blossoming Branch of Multimodal Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(21): 8310. doi: 10.3390/ijms21218310.
5. Rui R., Zhou L., He S. Cancer immunotherapies: advances and bottlenecks. *Front Immunol*. 2023; 14: 1212476. doi: 10.3389/fimmu.2023.1212476.
6. Engeland C.E., Ungerechts G. Measles Virus as an Oncolytic Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(3): 544. doi: 10.3390/cancers13030544.
7. Gazal S., Gazal S., Kaur P., Bhan A., Olagnier D. Breaking Barriers: Animal viruses as oncolytic and immunotherapeutic agents for human cancers. *Virology*. 2024; 600: 110238. doi: 10.1016/j.virol.2024.110238.
8. Wu Y.Y., Sun T.K., Chen M.S., Munir M., Liu H.J. Oncolytic viruses-modulated immunogenic cell death, apoptosis and autophagy linking to virotherapy and cancer immune response. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023; 13: 1142172. doi: 10.3389/fcimb.2023.1142172.
9. Ribas A., Dummer R., Puzanov I., VanderWalde A., Andtbacka R.H.I., Michielin O., Olszanski A.J., Malvey J., Cebon J., Fernandez E., Kirkwood J.M., Gajewski T.F., Chen L., Gorski K.S., Anderson A.A., Dieder S.J., Lassman M.E., Gansert J., Hodi F.S., Long G.V. Oncolytic Virotherapy Promotes Intratumoral T Cell Infiltration and Improves Anti-PD-1 Immunotherapy. *Cell*. 2018; 174(4): 1031–32. doi: 10.1016/j.cell.2018.07.035.
10. Zhang Y., Li Y., Chen K., Qian L., Wang P. Oncolytic virotherapy reverses the immunosuppressive tumor microenvironment and its potential in combination with immunotherapy. *Cancer Cell Int*. 2021; 21(1): 262. doi: 10.1186/s12935-021-01972-2.
11. Gao Y. Oncolytic Therapy of Solid Tumors by Modified Vesicular Stomatitis Virus. *DNA Cell Biol*. 2024; 43(2): 57–60. doi: 10.1089/dna.2023.0368.
12. Galluzzi L., Buqué A., Kepp O., Zitvogel L., Kroemer G. Immunogenic cell death in cancer and infectious disease. *Nat Rev Immunol*. 2017; 17(2): 97–111. doi: 10.1038/nri.2016.107.
13. Bracci L., Schiavoni G., Sistigu A., Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ*. 2014; 21(1): 15–25. doi: 10.1038/cdd.2013.67.
14. Melcher A., Todryk S., Hardwick N., Ford M., Jacobson M., Vile R.G. Tumor immunogenicity is determined by the mechanism of cell death via induction of heat shock protein expression. *Nat Med*. 1998; 4(5): 581–87. doi: 10.1038/nm0598-581.
15. Chesney J.A., Puzanov I., Collichio F.A., Singh P., Milhem M.M., Glaspy J., Hamid O., Ross M., Friedlander P., Garbe C., Logan T., Hauschild A., Lebbé C., Joshi H., Snyder W., Mehnert J.M. Talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab versus ipilimumab alone for advanced melanoma: 5-year final analysis of a multicenter, randomized, open-label, phase II trial. *J Immunother Cancer*. 2023; 11(5): e006270. doi: 10.1136/jitc-2022-006270.
16. Mehta A., Motavaf M., Nebo I., Luyten S., Osei-Opare K.D., Gru A.A. Advancements in Melanoma Treatment: A Review of PD-1 Inhibitors, T-VEC, mRNA Vaccines, and Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy in an Evolving Landscape of Immunotherapy. *J Clin Med*. 2025; 14(4): 1200. doi: 10.3390/jcm14041200.
17. Andtbacka R.H.I., Collichio F., Harrington K.J., Middleton M.R., Downey G., Öhring K., Kaufman H.L. Final analyses of OPTiM: a randomized phase III trial of talimogene laherparepvec versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in unresectable stage III–IV melanoma. *J Immunother Cancer*. 2019; 7(1): 145. doi: 10.1186/s40425-019-0623-z.
18. Middleton M.R., Grob J.J., Aaronson N., Fierlbeck G., Tilgen W., Seiter S., Gore M., Aamdal S., Cebon J., Coates A., Dreno B., Henz M., Schadendorf D., Kapp A., Weiss J., Fraass U., Statkevich P., Muller M., Thatcher N. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2000; 18(1): 158–66. doi: 10.1200/JCO.2000.18.1.158.
19. Frampton J.E. Teserparepvec/G47Δ: First Approval. *BioDrugs*. 2022; 36(5): 667–72. doi: 10.1007/s40259-022-00553-7.
20. Todo T., Ito H., Ino Y., Ohtsu H., Ota Y., Shibahara J., Tanaka M. Intratumoral oncolytic herpes virus G47Δ for residual or recurrent glioblastoma: a phase 2 trial. *Nat Med*. 2022; 28(8): 1630–39. doi: 10.1038/s41591-022-01897-x.
21. Liang M. Oncorine, the World First Oncolytic Virus Medicine and its Update in China. *Curr Cancer Drug Targets*. 2018; 18(2): 171–76. doi: 10.2174/1568009618666171129221503.
22. Wang Z., Hong J., Wu H., Zheng Y., Lin X., Lin Y., Wang X., Fang W. Overcoming immune resistance in advanced esophageal squamous cell carcinoma with recombinant human adenovirus type 5 by impacting the immune microenvironment: a case report. *Front Immunol*. 2025; 16: 1610058. doi: 10.3389/fimmu.2025.1610058.
23. Guo W., Song H. Development of Gene Therapeutics for Head and Neck Cancer in China: From Bench to Bedside. *Hum Gene Ther*. 2018; 29(2): 180–87. doi: 10.1089/hum.2017.230.
24. Babiker H.M., Riaz I.B., Husnain M., Borad M.J. Oncolytic virotherapy including Rigvir and standard therapies in malignant melanoma. *Oncolytic Virother*. 2017; 6: 11–18. doi: 10.2147/OVS.100072.
25. Kuryk L., Vassilev L., Ranki T., Hemminki A., Karioja-Kallio A., Levälampi O., Vuolanto A., Cerullo V., Pesonen S. Toxicological and bio-distribution profile of a GM-CSF-expressing, double-targeted, chimeric oncolytic adenovirus ONCOS-102 – Support for clinical studies on advanced cancer treatment. *PLoS One*. 2017; 12(8): e0182715. doi: 10.1371/journal.pone.0182715.
26. Russell S.J., Peng K.W., Bell J.C. Oncolytic virotherapy. *Nat Biotechnol*. 2012; 30(7): 658–70. doi: 10.1038/nbt.2287.
27. Andtbacka R.H., Kaufman H.L., Collichio F., Amatrudda T., Senzer N., Chesney J., Delman K.A., Spitler L.E., Puzanov I., Agarwala S.S., Milhem M., Cramer L., Curti B., Lewis K., Ross M., Guthrie T., Linette G.P., Daniels G.A., Harrington K., Middleton M.R., Miller W.H. Jr., Zager J.S., Ye Y., Yao B., Li A., Doleman S., VanderWalde A., Gansert J., Coffin R.S. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015; 33(25): 2780–88. doi: 10.1200/JCO.2014.58.3377.
28. Russell S.J., Federspiel M.J., Peng K.W., Tong C., Dingli D., Morice W.G., Lowe V., O'Connor M.K., Kyle R.A., Leung N., Buadi F.K., Rajkumar S.V., Gertz M.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A. Remission of disseminated cancer after systemic oncolytic virotherapy. *Mayo Clin Proc*. 2014; 89(7): 926–33. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.04.003.
29. Oronsky B., Gastman B., Conley A.P., Reid C., Caroen S., Reid T. Oncolytic Adenoviruses: The Cold War against Cancer Finally Turns Hot. *Cancers (Basel)*. 2022 Sep 27; 14(19): 4701. doi: 10.3390/cancers14194701.
30. Ponce S., Cedrés S., Ricordel C., Isambert N., Viteri S., Herrera-Juarez M., Martinez-Marti A., Navarro A., Lederlin M., Serres X., Zugazagoitia J., Vetrhus S., Jaderberg M., Hansen T.B., Levitsky V., Paz-Ares L. ONCOS-102 plus pemetrexed and platinum chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: a randomized phase 2 study investigating clinical outcomes and the tumor microenvironment. *J Immunother Cancer*. 2023; 11(9): e007552. doi: 10.1136/jitc-2023-007552.
31. Cruz N.V.G., Luques M.N., Castiñeiras T.M.P.P., Costa Ferreira O.Jr., Peralta R.H.S., Costa L.J.D., Damaso C.R. Genomic Characterization of the Historical Smallpox Vaccine Strain Wyeth Isolated from a 1971 Seed Vial. *Viruses*. 2022; 15(1): 83. doi: 10.3390/v15010083.
32. Santos Apolonio J., Lima de Souza Gonçalves V., Cordeiro Santos M.L., Silva Luz M., Silva Souza J.V., Rocha Pinheiro S.L., de Souza W.R., Sande Loureiro M., de Melo F.F. Oncolytic virus therapy in cancer: A current review. *World J Virol*. 2021; 10(5): 229–55. doi: 10.5501/wjv.v10.i5.229.
33. Abou-Alfa G.K., Galle P.R., Chao Y., Erinjeri J., Heo J., Borad M.J., Luca A., Burke J., Pelusio A., Agathon D., Lusky M., Breitbach C., Qin S., Gane E. PHOCUS: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Sequential Treatment with Pexa-Vec (JX-594) and Sorafenib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2023; 13(3): 248–64. doi: 10.1159/000533650.

34. 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., Tufano 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; 36(14): 1419–27. doi: 10.1200/JCO.2017.75.8219.
35. Martínez-Vélez N., García-Moure M., Marigil M., González-Huarriz M., Puigdellosos M., Gallego Pérez-Larraya J., Zalacain M., Marrodán L., Varela-Guruceaga M., Laspedea V., Aristu J.J., Ramos L.I., Tejada-Solis S., Díez-Valle R., Jones C., Mackay A., Martínez-Climent J.A., García-Barchino M.J., Raabe E., Monje M., Becher O.J., Junier M.P., El-Habr E.A., Chneiweiss H., Aldave G., Jiang H., Fueyo J., Patiño-García A., Gomez-Manzano C., Alonso M.M. The oncolytic virus Delta-24-RGD elicits an antitumor effect in pediatric glioma and DIPG mouse models. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 2235. doi: 10.1038/s41467-019-10043-0.
36. García-Moure M., Gonzalez-Huarriz M., Labiano S., Guruceaga E., Bandres E., Zalacain M., Marrodan L., de Andrea C., Villalba M., Martínez-Vélez N., Laspedea V., Puigdellosos M., Gallego Perez-Larraya J., Iñigo-Marco I., Striepecke R., Chan J.A., Raabe E.H., Kool M., Gomez-Manzano C., Fueyo J., Patiño-García A., Alonso M.M. Delta-24-RGD, an Oncolytic Adenovirus, Increases Survival and Promotes Proinflammatory Immune Landscape Remodeling in Models of AT/RT and CNS-PNET. *Clin Cancer Res.* 2021; 27(6): 1807–20. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3313.
37. Nassiri F., Patil V., Yefet L.S., Singh O., Liu J., Dang R.M.A., Yamaguchi T.N., Daras M., Cloughesy T.F., Colman H., Kumthekar P.U., Chen C.C., Aiken R., Groves M.D., Ong S.S., Ramakrishna R., Vogelbaum M.A., Khagi S., Kaley T., Melear J.M., Peereboom D.M., Rodriguez A., Yankelevich M., Nair S.G., Puduvalli V.K., Aldape K., Gao A., López-Janeiro A., de Andrea C.E., Alonso M.M., Boutros P., Robbins J., Mason W.P., Sonabend A.M., Stupp A., Fueyo J., Gomez-Manzano C., Lang F.F., Zadeh G. Author Correction: Oncolytic DNX-2401 virotherapy plus pembrolizumab in recurrent glioblastoma: a phase 1/2 trial. *Nat Med.* 2025; 31(9): 3204. doi: 10.1038/s41591-025-03895-1.
38. Gállego Pérez-Larraya J., García-Moure M., Labiano S., Patiño-García A., Dobbs J., Gonzalez-Huarriz M., Zalacain M., Marrodan L., Martínez-Vélez N., Puigdellosos M., Laspedea V., Astigarraga I., Lopez-Ibor B., Cruz O., Ocoz Lizarbe M., Hervas-Stubbs S., Alkorta-Aranburu G., Tamayo I., Távira B., Hernandez-Alcoceba R., Jones C., Dharmadhikari G., Ruiz-Moreno C., Stunnenberg H., Hulleman E., van der Lugt J., Idoate M.A., Díez-Valle R., Esparragosa Vázquez I., Villalba M., de Andrea C., Núñez-Córdoba J.M., Ewald B., Robbins J., Fueyo J., Gomez-Manzano C., Lang F.F., Tejada S., Alonso M.M. Oncolytic DNX-2401 Virus for Pediatric Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. *N Engl J Med.* 2022; 386(26): 2471–481. doi: 10.1056/NEJMoa2202028.
39. Packiam V.T., Lamm D.L., Barocas D.A., Trainer A., Fand B., Davis R.L., Clark W., Kroeger M., Dumbadze I., Chamie K., Kader A.K., Curran D., Gutheil J., Kuan A., Yeung A.W., Steinberg G.D. An open label, single-arm, phase II multicenter study of the safety and efficacy of CG0070 oncolytic vector regimen in patients with BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: Interim results. *Urol Oncol.* 2018; 36(10): 440–47. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.07.005.
40. Grandi P., Darilek A., Moscu A., Pradhan A., Li R. Intravesical Infusion of Oncolytic Virus CG0070 in the Treatment of Bladder Cancer. *Methods Mol Biol.* 2023; 2684: 303–17. doi: 10.1007/978-1-0716-3291-8_19.
41. Kardani K., Sanchez Gil J., Rabkin S.D. Oncolytic herpes simplex viruses for the treatment of glioma and targeting glioblastoma stem-like cells. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13: 1206111. doi: 10.3389/fcimb.2023.1206111.
42. Streby K.A., Currier M.A., Triplet M., Ott K., Dishman D.J., Vaughan M.R., Ranalli M.A., Setty B., Skeens M.A., Whiteside S., Yeager N.D., Haworth K.B., Simpson K., Conner J., Cripe T.P. First-in-Human Intravenous Serephvir in Young Cancer Patients: A Phase 1 Clinical Trial. *Mol Ther.* 2019; 27(11): 1930–38. doi: 10.1016/j.jymthe.2019.08.020.
43. Meng Q., He J., Zhong L., Zhao Y. Advances in the Study of Antitumor Immunotherapy for Newcastle Disease Virus. *Int J Med Sci.* 2021; 18(11): 2294–2302. doi: 10.7150/ijms.59185.
44. Srivastava A., Mallela K.M.G., Deorkar N., Brophy G. Manufacturing Challenges and Rational Formulation Development for AAV Viral Vectors. *J Pharm Sci.* 2021; 110(7): 2609–24. doi: 10.1016/j.xphs.2021.03.024.
45. Li Z., Qian W., Zhang Y., Liao C., Chen J., Ding K., Yu Q., Jia Y., He L. Enhanced Oncolytic Potential of Engineered Newcastle Disease Virus Lasota Strain through Modification of Its F Protein Cleavage Site. *Microorganisms.* 2024; 12(10): 2029. doi: 10.3390/microorganisms12102029.
46. Al-Shammari A.M., Salman M.I. Antimetastatic and antitumor activities of oncolytic NDV AMHA1 in a 3D culture model of breast cancer. *Front Mol Biosci.* 2024; 11: 1331369. doi: 10.3389/fmolb.2024.1331369.
47. Yurchenko K.S., Zhou P., Kovner A.V., Zavjalov E.L., Shestopalova L.V., Shestopalov A.M. Oncolytic effect of wild-type Newcastle disease virus isolates in cancer cell lines in vitro and in vivo on xenograft model. *PLoS One.* 2018; 13(4): e0195425. doi: 10.1371/journal.pone.0195425.
48. Schirmacher V. Molecular Mechanisms of Anti-Neoplastic and Immune Stimulatory Properties of Oncolytic Newcastle Disease Virus. *Biomedicines.* 2022; 10(3): 562. doi: 10.3390/biomedicines10030562.
49. Burman B., Pesci G., Zamarin D. Newcastle Disease Virus at the Forefront of Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2020; 12(12): 3552. doi: 10.3390/cancers12123552.
50. García-Sastre A. Ten Strategies of Interferon Evasion by Viruses. *Cell Host Microbe.* 2017; 22(2): 176–84. doi: 10.1016/j.chom.2017.07.012.
51. Zhu X., Fan C., Xiong Z., Chen M., Li Z., Tao T., Liu X. Development and application of oncolytic viruses as the nemesis of tumor cells. *Front Microbiol.* 2023; 14: 1188526. doi: 10.3389/fmicb.2023.1188526.
52. Gómez A., Reina R. Recombinant Sendai Virus Vectors as Novel Vaccine Candidates Against Animal Viruses. *Viruses.* 2025; 17(5): 737. doi: 10.3390/v17050737.
53. Zinovieva M., Ryapolova A., Karabelsky A., Minskaia E. Oncolytic Vesicular Stomatitis Virus: Optimisation Strategies for Anti-Cancer Therapies. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2024; 29(11): 374. doi: 10.31083/j.fbl2911374.
54. Moglan A.M., Albaradie O.A., Alsayegh F.F., Alharbi H.M., Samman Y.M., Jalal M.M., Saeedi N.H., Mahmoud A.B., Alkayyal A.A. Preclinical efficacy of oncolytic VSV-IFN β in treating cancer: A systematic review. *Front Immunol.* 2023; 14: 1085940. doi: 10.3389/fimmu.2023.1085940.
55. Makielski K.M., Sarver A.L., Henson M.S., Stuebner K.M., Borgatti A., Suksanpaisan L., Preusser C., Tabaran A.F., Cornax I., O'Sullivan M.G., Chehadeh A., Groschen D., Bergsruud K., Pracht S., Winter A., Mills L.J., Schwabenlander M.D., Wolfe M., Farrar M.A., Cutter G.R., Koopmeiners J.S., Russell S.J., Modiano J.F., Naik S. Neoadjuvant systemic oncolytic vesicular stomatitis virus is safe and may enhance long-term survivorship in dogs with naturally occurring osteosarcoma. *Mol Ther Oncolytics.* 2023; 31: 100736. doi: 10.1016/j.omto.2023.100736.
56. Watson C.H., Gsell P.S., Hall Y., Camacho A., Riveros X., Enwere G., Vicari A., Nadlaou S.D., Toure A., Sani I.M., Diallo A., Kolie C., Duraffour S., Ifono K., Maomou A., Dore K., Djidounou H.A., Bagayoko A., Damey P.P., Camara M.N., Diallo F.B., Oumar F.T., Toure K., Diaby M.L., Sylla L., Conde D., Kaba I.L., Tipton T., Eggo R.M., Marks M., Roberts C.H., Strecker T., Günther S., Keita S., Edmunds W.J., Carroll M.W., Henao-Restrepo A.M. rVSV-ZEBOV vaccination in people with pre-existing immunity to Ebola virus: an open-label safety and immunogenicity study in Guinean communities affected by Ebola virus disease (l'essai proches). *BMC Med.* 2024; 22(1): 523. doi: 10.1186/s12916-024-03726-z.
57. Ryapolova A., Minskaia E., Gasanov N., Moroz V., Krapivin B., Egorov A.D., Laktyushkin V., Zhuravleva S., Nagornych M., Subcheva E., Malogolovkin A., Ivanov R., Karabelsky A. Development of Recombinant Oncolytic rVSV-mIL12-mGMCSF for Cancer Immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2023; 25(1): 211. doi: 10.3390/ijms25010211.
58. Vasileva N., Ageenko A., Byvakina A., Sen'kova A., Kochneva G., Mishinov S., Richter V., Kuligina E. The Recombinant Oncolytic Virus VV-GMCSF-Lact and Chemotherapy Drugs against Human Glioma. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(8): 4244. doi: 10.3390/ijms25084244.
59. Koval O., Kochneva G., Tkachenko A., Troitskaya O., Sivolobova G., Grazhdantseva A., Nushataeva A., Kuligina E., Richter V. Recombinant Vaccinia Viruses Coding Transgenes of Apoptosis-Inducing Proteins Enhance Apoptosis But Not Immunogenicity of Infected Tumor Cells. *Biomed Res Int.* 2017; 27: 3620510. doi: 10.1155/2017/3620510.
60. Deng L., Yang X., Fan J., Ding Y., Peng Y., Xu D., Huang B., Hu Z. An Oncolytic Vaccinia Virus Armed with GM-CSF and IL-24 Double Genes for Cancer Targeted Therapy. *Oncotargets Ther.* 2020; 13: 3535–44. doi: 10.2147/OTT.S249816.

Поступила/Received 22.10.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 27.02.2026

Принята к публикации/Accepted 16.06.2026

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коваленко Вероника Сергеевна, аспирант, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной онкологии и испытания фармакологических средств, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной

медицины»; младший научный сотрудник, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск, Россия). Researcher ID (WOS): PSL-7613-2026. ORCID: 0009-0005-8655-9220.

Адаменко Любовь Сергеевна, научный сотрудник, лаборатории экспериментальной онкологии и испытания фармакологических средств, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; младший научный сотрудник, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 8793-6685. Researcher ID (WOS): LQK-2448-2024. Author ID (Scopus): 57200964621. ORCID: 0000-0001-6412-3622.

Глушенко Александра Владимировна, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной онкологии и испытания фармакологических средств, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 2740-4760. Researcher ID (WOS): HKW-5838-2023. Author ID (Scopus): 55791093900. ORCID: 0000-0002-5784-0073.

Трашков Александр Петрович, кандидат медицинских наук, заместитель руководителя по научной работе Курчатовского комплекса НБИКС-природоподобных технологий, НИЦ «Курчатовский институт» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4231-1258. Researcher ID (WOS): MTE-1465-2025. Author ID (Scopus): 56146528000. ORCID: 0000-0002-3441-0388.

Шестопалов Александр Михайлович, доктор биологических наук, профессор, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 3887-1749. Researcher ID (WOS): C-7700-2011. Author ID (Scopus): 35568294500. ORCID: 0000-0002-9734-0620.

Воевода Михаил Иванович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (г. Новосибирск, Россия). Researcher ID (WOS): N-6713-2015. Author ID (Scopus): 57195959148. ORCID: 0000-0001-9425-413X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Коваленко Вероника Сергеевна: сбор и анализ литературных источников, написание черновика статьи.

Адаменко Любовь Сергеевна: разработка концепции, формулировка целей и задач исследования.

Глушенко Александра Владимировна: научное редактирование текста статьи.

Трашков Александр Петрович: рецензирование, редактирование текста статьи, улучшение формулировок.

Шестопалов Александр Михайлович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Воевода Михаил Иванович: руководство проектом, курирование в написании текста статьи, внесение финальных корректив в текст.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта «Создание актуальной коллекции современных вирусов болезни Ньюкасла (ВБН) для разработки иммунологических биопрепаратов» (РНФ № 24-24-00367).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Генеративный искусственный интеллект

При подготовке статьи использовались инструменты генеративного искусственного интеллекта для редактирования текста.

ABOUT THE AUTHORS

Veronika S. Kovalenko, Postgraduate, Junior Researcher, Laboratory of Experimental Oncology and Pharmacological Testing Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; Junior Researcher, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): PSL-7613-2026. ORCID: 0009-0005-8655-9220.

Lyubov S. Adamenko, Research Scientist, Laboratory of Experimental Oncology and Pharmacological Testing, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; Junior Researcher, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): LQK-2448-2024. Author ID (Scopus): 57200964621. ORCID: 0000-0001-6412-3622.

Alexandra V. Glushchenko, PhD, Junior Researcher, Laboratory of Experimental Oncology and Pharmacological Testing, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): HKW-5838-2023. Author ID (Scopus): 55791093900. ORCID: 0000-0002-5784-0073.

Aleksandr P. Trashkov, MD, PhD, Deputy Head of the Kurchatov Complex of NBICS-Nature-Like Technologies, Research Center “Kurchatov Institute” (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): MTE-1465-2025. Author ID (Scopus): 56146528000. ORCID: 0000-0002-3441-0388.

Aleksandr M. Shestopalov, DSc, Professor, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-7700-2011. Author ID (Scopus): 35568294500. ORCID: 0000-0002-9734-0620.

Mikhail I. Voevoda, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): N-6713-2015. Author ID (Scopus): 57195959148. ORCID: 0000-0001-9425-413X.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Veronika S. Kovalenko: collection and analysis of literary sources, writing the initial draft of the manuscript.

Lyubov S. Adamenko: development of the concept, formulation of the goals and objectives of the study.

Alexandra V. Glushchenko: scientific editing of the manuscript.

Aleksandr P. Trashkov: reviewing and editing the manuscript, improving the wording.

Aleksandr M. Shestopalov: analysis of the scientific work, critical review with the addition of valuable intellectual content.

Mikhail I. Voevoda: project management, supervision, final approval of the manuscript.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This work was supported by the Russian Science Foundation (RSF), grant No. 24-24-00367, “Establishment of a relevant collection of contemporary Newcastle disease virus (NDV) strains for the development of immunobiological preparations”.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Generative Artificial Intelligence

Generative artificial intelligence tools were used to edit the text of the article.