

Высокотехнологические лекарственные препараты на основе онколитических вирусов (часть 1: разработка и регистрация в КНР)

Е. В. Мельникова*, О. А. Рачинская, В. А. Меркулов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. Одним из перспективных направлений при поиске инновационных препаратов для лечения онкологических заболеваний является применение онколитических (природных или генетически модифицированных) вирусов (ОЛВ) для избирательного действия на опухолевые клетки и их уничтожения, особенно в составе комбинированной терапии. В настоящее время официально разрешены к медицинскому применению три препарата на основе ОЛВ: два в Китайской Народной Республике (КНР) и один в США и Европейском союзе. Цель работы — анализ материалов, касающихся особенностей разработки препаратов на основе онколитических вирусов, проведения доклинических и клинических исследований, а также их регистрации в КНР. Был проведен анализ данных, представленных в свободном доступе на сайтах производителей препаратов, в публичных докладах и нормативной документации регуляторных органов КНР, в международных реестрах клинических исследований и научных публикациях. Препараты Gendicine® (SiBiono GeneTech Co., LTD) и Oncorine® (Shanghai Sunway Biotech Co., LTD) разрабатывались и были разрешены в КНР для использования в клинической практике в составе комбинированной терапии. Отмечена значительная продолжительность разработки препаратов (до момента начала регистрационных процедур препарат Gendicine® изучался в течение 14 лет), сложность дизайна доклинических исследований и возможность применения препаратов для нескольких нозологий с различной локализацией опухолей. Выявленные особенности разработки и регистрации в КНР препаратов на основе онколитических вирусов могут быть использованы в регуляторной практике Российской Федерации.

Ключевые слова: терапия онкологических заболеваний; онколитические вирусы; генетические модификации; доклинические исследования; клинические исследования; регистрация препаратов

Для цитирования: Мельникова ЕВ, Рачинская ОА, Меркулов ВА. Высокотехнологические лекарственные препараты на основе онколитических вирусов (часть 1: разработка и регистрация в КНР). *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(3):148–159. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-148-159>

* **Контактное лицо:** Мельникова Екатерина Валерьевна; MelnikovaEV@expmed.ru

Advanced Therapy Medicines Based on Oncolytic Viruses (Part I: Development and Authorisation of Products in China)

E. V. Melnikova*, O. A. Rachinskaya, V. A. Merkulov

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. One of the promising areas in the development of innovative products for the treatment of cancer is the use of oncolytic (native or genetically modified) viruses (OLVs) for selective targeting of tumour cells and their destruction, especially as part of combination therapy. At present, there are three OLV-based products approved for medical use (two in China and one in the USA and EU). The aim of the study was to analyse data on specific aspects of OLV-based products' development, preclinical and clinical research, and authorisation process in China. The authors analysed data freely available on the manufacturers' websites, in public reports and documents of the Chinese regulatory authorities, in international clinical trial registries, and scientific publications. The products Gendicine® (SiBiono GeneTech Co., Ltd.) and Oncorine® (Shanghai Sunway Biotech Co., Ltd.) were originally developed and approved in China for clinical use as part of combination therapy. The analysis demonstrated long product development periods (Gendicine had been studied for 14 years before the start of the authorisation procedures), complex preclinical trial designs, and potential use of the products for several medical conditions with different tumour localisation. The identified specific aspects of OLV-based products' development and authorisation in China could be taken into account in the regulatory practice of the Russian Federation.

Key words: cancer therapy; oncolytic viruses; genetic modifications; preclinical trials; clinical trials; marketing authorisation

For citation: Melnikova EV, Rachinskaya OA, Merkulov VA. Advanced therapy medicines based on oncolytic viruses (part I: development and authorisation of products in China). *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(3):148–159. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-148-159>

* **Corresponding author:** Ekaterina V. Melnikova; MelnikovaEV@expmed.ru

Онкологические заболевания являются одной из основных причин высокой смертности населения в мире, которая в 2020 г. по данным Всемирной организации здравоохранения составила почти 10 млн человек, общее количество диагностированных в мире новых случаев — почти 20 млн, из них 3% (543045 случаев) выявлены в России. В мире самые высокие показатели заболеваемости характерны для рака молочной железы, легких, а также толстой и прямой кишки, а наибольшие показатели смертности (более 80% от выявленных случаев) — для рака поджелудочной железы, печени, пищевода, легких и мозга¹.

Постоянный поиск новых подходов и методов для создания эффективных противоопухолевых препаратов связан с наличием различных механизмов адаптации опухолевых клеток (например, появление резистентности к химиотерапевтическим лекарственным препаратам и «ускользание» от иммунного ответа, в том числе вследствие появления новых опухолевых клонов, синтеза опухоли иммуносупрессивных и блокирующих факторов). В свою очередь, внедрение таких инновационных препаратов в практическое здравоохранение требует осуществления индивидуального подхода при экспертной оценке результатов их разработки, доклинических и клинических исследований (ДКИ и КИ соответственно) в ходе государственной регистрации.

Изучение применения онколитических вирусов (ОЛВ) в терапии онкологических заболеваний является одним из передовых направлений в онкологии, получившим распространение в последние 20 лет. В настоящее время препараты на основе ОЛВ различных семейств, обладающие способностью избирательно инфицировать и уничтожать опухолевые клетки, изменять иммуносупрессивное микроокружение опухоли и стимулировать системный противоопухолевый ответ, находятся на стадии ДКИ и КИ в ряде стран [1–8]. Терапия ОЛВ имеет ряд преимуществ перед современными противоопухолевыми методами лечения:

- ОЛВ могут избирательно реплицироваться в опухолевых клетках, не затрагивая здоровые клетки, и/или нести чужеродные гены (терапевтические и иммуностимулирующие гены) для специфической экспрессии в опухолевых клетках [9–10];
- некоторые ОЛВ могут преодолевать гематоэнцефалический барьер для уничтожения опухолевых клеток в мозге, например реовирус [7] и парвовирус Н-1 (Н-1PV) [11, 12];
- ОЛВ могут повысить чувствительность устойчивых к другим видам иммунотерапии опухолевых клеток [13].

С целью улучшения основных характеристик препаратов на основе ОЛВ — селективности, эффективности и безопасности онколитические вирусы подвергаются генетической модификации [8, 14–23] (рис. 1).

В соответствии с нормативной документацией зарубежных регуляторных органов, касающейся разработки препаратов на основе ОЛВ, несущих чужеродные гены, противоопухолевое действие которых опосредуется путем их транскрипции/трансляции в организме хозяина, генетически модифицированные ОЛВ могут быть классифицированы как продукты генной терапии и должны соответствовать требованиям руководств Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) и рекомендаций Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) для генной терапии².

Особенностями исследований при разработке препаратов на основе ОЛВ являются: определение селективности ОЛВ, идентификация возможных молекулярных вариантов вируса и демонстрация генетической стабильности. Для проведения ДКИ могут быть использованы иммунодефицитные, сингенные, гуманизированные животные, а также животные с ксенотрансплантированными опухолями. Основные требования к моделям животных для проведения ДКИ препаратов на основе ОЛВ включают:

- вид животного должен быть восприимчив к вирусной инфекции и репликации ОЛВ;
- используемые модели должны позволять выявить все аспекты иммунного ответа на введение ОЛВ, максимально моделируя иммунный ответ на ОЛВ у человека;
- в случае генетической модификации ОЛВ модель животного должна быть чувствительна к экспрессируемому трансгену.

При невозможности создания одной модели, учитывающей все требования, целесообразно проведение ДКИ на двух или нескольких моделях животных (в том числе разных видов).

Дизайн ДКИ препаратов на основе ОЛВ должен включать следующие исследования: фармакологические (биологическая активность, потенциальный механизм действия, определение диапазона доз, путей и графика введения препарата для начала КИ), биораспределение, исследования по выделению вируса в окружающую среду с биологическим материалом, токсикологические исследования (острая, хроническая токсичность, обратимость токсических

¹ Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today/home>

² Guidance for industry. Design and analysis of shedding studies for virus or bacteria-based gene therapy and oncolytic products. FDA; 2015. ICH Considerations. Oncolytic viruses. EMEA/CHMP/ICH/607698/2008.

ICH Considerations. General principles to address virus and vector shedding. EMEA/CHMP/ICH/449035/2009.

ICH Considerations. General principles to address the risk of inadvertent germline integration of gene therapy vectors. CHMP/ICH/469991/2006.

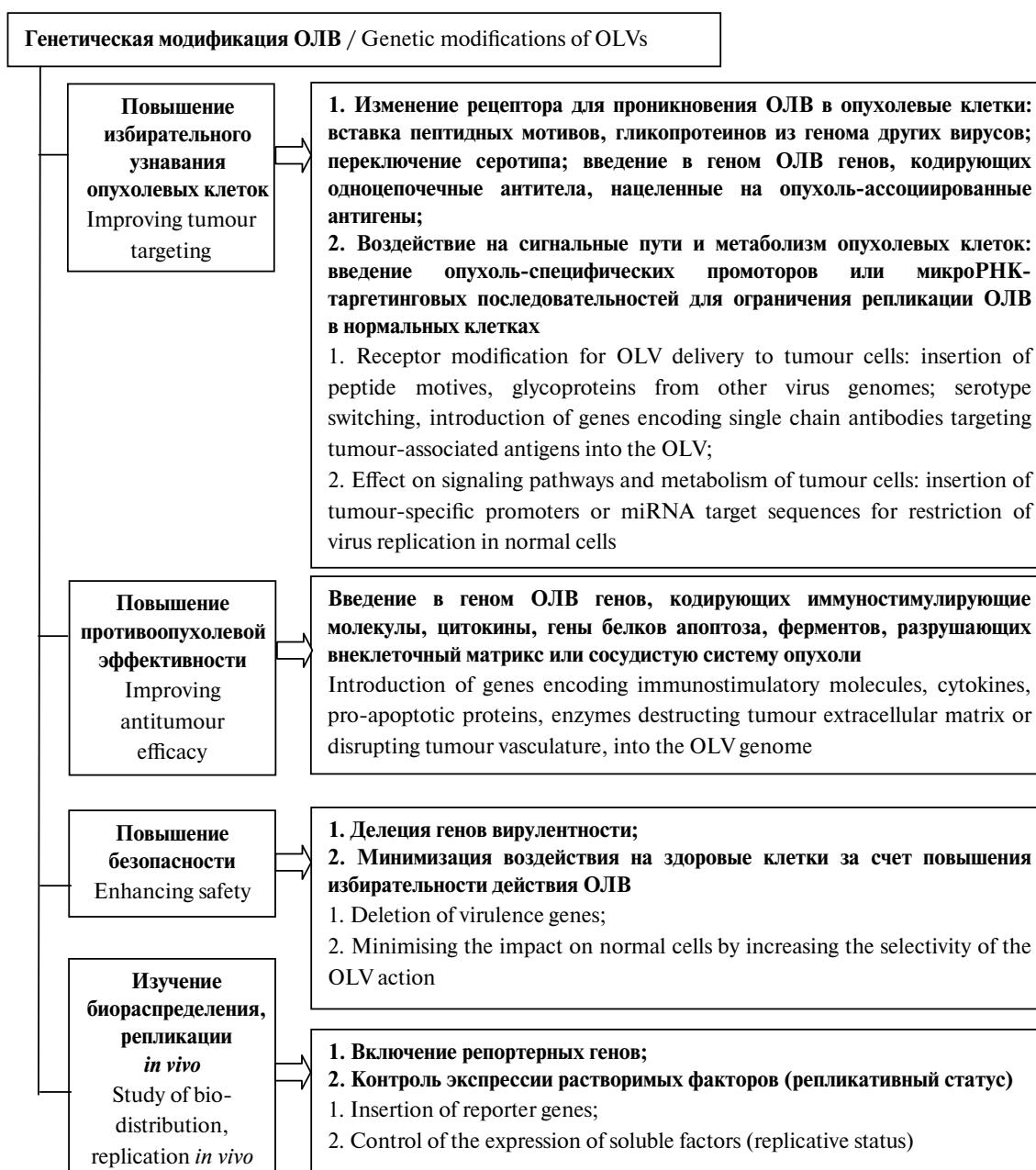


Рис. 1. Цели генетической модификации онколитических вирусов (ОЛВ) для иммунотерапии онкологических заболеваний
Fig. 1. Aims of genetic modification of oncolytic viruses (OLVs) for immunotherapy of oncological diseases

реакций, инсерционный мутагенез, зависимость токсических реакций от дозы)³.

В пилотных КИ препаратов на основе ОЛВ часто для определения подходящего пути введения используется стратегия поэтапного подхода, начиная с внутриопухолевого введения, переходя к местному и затем к системному введению. Учитывая возможность репликации ОЛВ в нецелевых клетках, необходимо предусмотреть возможность противовирусной терапии для контроля

репликации ОЛВ. Наряду с традиционными фармакокинетическими и фармакодинамическими исследованиями и исследованиями биологической активности необходимо контролировать иммунные реакции организма пациентов, направленные как против самого ОЛВ, так и против трансгена в случае генетической модификации вируса. Особое внимание необходимо уделить исследованиям биобезопасности в плане выделения вируса в окружающую среду и возможности его передачи

³ Guidance for industry. Design and analysis of shedding studies for virus or bacteria-based gene therapy and oncolytic products. FDA; 2015. ICH Considerations. Oncolytic viruses. EMEA/CHMP/ICH/607698/2008.

другим людям (медицинскому персоналу, родственникам и т. д.)⁴.

Цель работы — анализ материалов, касающихся особенностей разработки препаратов на основе онколитических вирусов, проведения доклинических и клинических исследований, а также их регистрации в КНР.

Был проведен анализ данных, представленных в свободном доступе на сайтах производителей препаратов, в публичных докладах и нормативной документации регуляторных органов КНР, в международных реестрах клинических исследований и научных публикациях.

В настоящее время официально разрешены к медицинскому применению три препарата на основе ОЛВ: Gendicine® (SiBiono GeneTech Co., LTD) и Oncorine® (Shanghai Sunway Biotech Co., LTD) в КНР и IMLYGIC® (BioVex Inc. — Amgen, Inc.) в США и Европейском союзе. Еще один препарат для лечения меланомы RIGVIR® (LLC «Latima») на основе энтеровируса с 2004 до весны 2019 г. был разрешен к применению в Латвии, Армении и Грузии [24]. Однако в мае 2019 г. Государственное агентство по лекарственным средствам Латвии приостановило действие регистрационного удостоверения в связи с выявленным несоответствием качества препарата, а также отсутствием продления государственной регистрации со стороны компании-разработчика⁵.

Одним из первых коммерческих продуктов генной терапии на основе онколитического вируса для применения в онкологии в мире стал Gendicine®, разработанный SiBiono GeneTech Co., LTD и одобренный регуляторными органами КНР в 2003 г. для лечения злокачественных новообразований головы и шеи с мутациями гена *p53* в сочетании с химиотерапией или лучевой терапией.

Препарат Gendicine® представляет собой репликационно-дефектный аденовирус 5-го серотипа, который содержит последовательность гена белка *p53* человека, являющегося одним из основных онкосупрессоров в нормальных клетках. Разработка и исследования препарата велись с 1989 г.⁶ [25]. Для производства препарата были получены клетки-продуценты линии SBN-cel, произошедшие из НЕК 293 (human embryonic kidney 293, клетки почки эмбриона человека), обладающие хорошей адгезивной способностью, однородностью морфологии клеток, высокой скоростью роста (время удвоения культуры примерно на 18 ч меньше, чем у исходной линии НЕК 293), а также высоким выходом вирусных частиц [25].

В соответствии с порядком разработки препаратов и регистрационной процедуры КНР препарат

в течение 7 лет (с 1998 до конца 2004 г.) прошел следующие этапы: проведение КИ начальной фазы, КИ II–III фаз, рассмотрение заявки на применение нового препарата и затем лицензирование производства и контроль качества образцов трех серий, сертификация производства по правилам надлежащей производственной практики (GMP). В КНР существуют два этапа сертификации производства на соответствие условиям GMP: на первом этапе сертификат выдается со сроком действия 1 год, после которого подается новая заявка и оформляется сертификат на 5 лет. Производство Gendicine® регламентируется 1100 стандартными операционными процедурами [25, 26].

Материал, представленный в заявке на проведение КИ I фазы, включал более 17 томов объемом около 1000 страниц (более 1200 страниц при переводе на английский язык) и рассматривался комиссией экспертов, состоящей из 39 экспертов (10 из которых были членами Китайской академии наук).

Спецификация на конечный препарат содержит сведения о следующих показателях качества: описание (жидкость от светло-белого до прозрачного цвета), стерильность, бактериальные эндотоксины, микоплазма, чистота (родственная примесь — аденоассоциированный вирус; примеси, связанные с технологическим процессом — ДНК и белки клеток-продуцентов; бычий сывороточный альбумин), концентрация вирусных частиц в миллилитре (1×10^{12} ВЧ/мл), размер вирусных частиц (диаметр — 90 нм), способность к инфицированию (Plaque-Forming Unit, PFU), активность (уровень экспрессии гена *p53*), выявление векторов, способных к репликации [25, 27].

Опубликованные результаты ДКИ Gendicine® представлены в небольшом объеме и включают исследования, описанные в таблице 1. КИ препарата Gendicine®, на основании которых он был разрешен к медицинскому применению, включали исследования эффективности и безопасности терапии опухолей области головы и шеи при комбинированном применении препарата с традиционными подходами к терапии (хирургическое лечение, лучевая терапия и химиотерапия) [28–30]. По состоянию на 2018 г. в КИ приняли участие 2019 человек [27].

Результаты КИ представлены в таблице 2 и свидетельствуют о значительном вкладе Gendicine® в эффективность лечения онкологических заболеваний и пользе препарата в составе комбинированной терапии совместно с устоявшимися подходами к лечению.

⁴ Guidance for industry. Design and analysis of shedding studies for virus or bacteria-based gene therapy and oncolytic products. FDA; 2015.

ICH Considerations. Oncolytic viruses. EMEA/CHMP/ICH/607698/2008.

ICH Considerations. General principles to address virus and vector shedding. EMEA/CHMP/ICH/449035/2009.

ICH Considerations. General principles to address the risk of inadvertent germline integration of gene therapy vectors. CHMP/ICH/469991/2006.

⁵ State Agency of medicines Republic of Latvia. Rigvir marketing authorisation suspended; information for current patients. 2019. <https://www.zva.gov.lv/en/news-and-publications/news/rigvir-marketing-authorisation-suspended-information-current-patients>

⁶ Официальный сайт разработчика препарата Gendicine®. <http://www.sibiono.com/en/productinfo.aspx>

Таблица 1. Доклинические исследования препарата Gendicine® [25, 28]
Table 1. Preclinical studies of Gendicine® [25, 28]

Исследование Study	Дизайн Design	Результат Result
Генотоксичность Genotoxicity	<ul style="list-style-type: none"> - <i>In vitro</i>: выявление хромосомных aberrаций в клетках яичника китайского хомячка; - <i>In vivo</i>: микроядерный тест на клетках костного мозга мыши - <i>In vitro</i>: detection of chromosomal aberrations in Chinese hamster ovary cells; - <i>In vivo</i>: mouse bone marrow micronucleus test 	<ul style="list-style-type: none"> - Gendicine® не способен встраиваться в геном инфицированной клетки; - Gendicine® не реплицируется в инфицированных клетках и не способен к заражению соседних клеток - Gendicine® is unable to integrate into the genome of an infected cell; - Gendicine® does not replicate in infected cells and is not capable of infecting neighbouring cells
Токсикологические исследования Toxicological studies	<ul style="list-style-type: none"> - Макаки-резусы: 12 особей были разделены на 2 группы, которые получили внутримышечные инъекции Gendicine® в течение 16 сут, превышающие в 7,5 раз и 75 раз рекомендованные для клинического применения дозы - Rhesus monkeys: 12 animals were divided into 2 groups, which received intramuscular injections of Gendicine® for 16 days at doses which were 7.5 times and 75 times higher than the dose recommended for clinical use 	<p>На 14 сут в сыворотке у всех обезьян обнаруживались нейтрализующие антитела к Gendicine®. Незначительные патологические изменения наблюдались в почках у 2 обезьян. С помощью ПЦР Gendicine® был обнаружен в тканях легких, печени и почек. Иммуногистохимический анализ выявлял экспрессированный белок p53 в тканях кишечника, легких, мочевом пузыре и почках (на 14 сут и через 3 недели после инъекций)</p> <p>After 14 days, neutralising antibodies to Gendicine® were detected in the serum of all the monkeys. Two monkeys had slight pathological changes in the kidneys. Gendicine® was detected by PCR in the lung, liver, and kidney tissue. The immunohistochemistry detected expressed p53 protein in the intestinal, lung, urinary bladder, and kidney tissues</p>
Фармакокинетические исследования Pharmacokinetic studies	<p><i>In vivo</i></p>	<p>Вирус проникал в опухолевые клетки в течение часа (при местном и системном введении). Экспрессия белка p53 начинала выявляться спустя 3 часа после инъекции, спустя 12 ч ее уровень возрастал до 47% от максимального значения, а 100% белка p53 определялось через 72 ч, после чего его количество снижалось и спустя 120 ч уже определялось только 30%. Однако белок p53 все еще обнаруживался через 14 сут после последней инъекции и полностью исчезал спустя 3 недели. При местном введении препарата наблюдалось преимущественно местное накопление в окружающих тканях с минимальным распространением в другие ткани и органы (The virus penetrated into the tumour cells within one hour (following local and systemic administration). The expression of the p53 protein was detectable 3 hours after the injection, amounted to 47% of the maximum level after 12 hours, and to 100% after 72 hours, after that it began to fall and reached 30% after 120 hours. However, the p53 protein was still detectable 14 days after the last injection and disappeared completely after 3 weeks. The local administration resulted in mainly local accumulation in the surrounding tissues with minimal spread to other tissues and organs)</p>

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Исследование Study	Дизайн Design	Результат Result
<p>Активность Potency</p>	<p><i>In vitro</i>: определение способности Gendicine® изменять ответ на гипертермию (в режимах нагревания до 42 °С, 2 ч и 43 °С, 0,5 ч) клеток двух опухолевых линий (BGC823-wtp53, содержащей белок p53 дикого типа, и BGC823-mutp53, содержащей мутантный белок p53) в ходе оценки термочувствительности клеток путем определения влияния Gendicine® на клеточный цикл;</p> <p><i>In vivo</i>: мышам линии nude инокулировали клетки тех же двух линий подкожно в области бедра, после измерения их размер в группах, получавших Gendicine®, гипертермию отдельно, гипертермию совместно с Gendicine® и не получавшей ничего (контрольная группа). Рассчитывали коэффициент увеличения термочувствительности, равный отношению ответа опухоли на совместное применение Gendicine® и гипертермии к ответу опухоли на применение только гипертермии. Противоопухолевое действие — уменьшение размеров опухолей в экспериментальной группе</p> <p><i>In vitro</i>: determination of Gendicine® ability to alter the response to hyperthermia (in heating modes up to 42 °C for 2 hours and up to 43 °C for 0.5 hours) of two human gastric cancer cell lines (BGC823-wtp53 containing wild-type p53 protein and BGC823-mutp53 containing mutant p53 protein) during assessment of thermal sensitivity of the cells by determining the effect of Gendicine® on the cell cycle;</p> <p><i>In vivo</i>: cells of the above-mentioned cell lines were inoculated subcutaneously in the thigh of nude mice, after that the cell size was measured in the groups receiving Gendicine®, hyperthermia alone, hyperthermia in combination with Gendicine®, and no treatment (control group). The thermal sensitivity enhancement ratio was calculated as the ratio of the tumour response to the combination treatment with Gendicine® and hyperthermia to the tumour response to the hyperthermia alone. Antitumour effect—reduction of the tumour size in the experimental group</p>	<p><i>In vitro</i>: Gendicine® увеличивал термочувствительность клеток обеих линий за счет остановки клеточного цикла в G2-фазе и апоптоза, индуцированного нагреванием.</p> <p><i>In vivo</i>: наблюдалась задержка роста опухолей при применении комбинированного подхода с использованием и Gendicine® и гипертермии по сравнению с применением каждого метода по отдельности. А коэффициенты увеличения термочувствительности составили 1,72 для опухолевых очагов, образовавшихся из клеток BGC823-wtp53, и 1,56 для опухолевых очагов, образовавшихся из клеток BGC823-mutp53. Таким образом, это исследование показало, что совместное применение Gendicine® и гипертермии является перспективным для применения его в клинических исследованиях и не зависит от наличия или отсутствия мутации белка p53</p> <p><i>In vitro</i>: Gendicine® increased the thermal sensitivity of both cell lines by arresting the cell cycle in the G2 phase, and heat-induced apoptosis.</p> <p><i>In vivo</i>: delayed tumour growth in animals was observed with the combined approach using both Gendicine® and hyperthermia, compared with each method used alone. The thermal sensitivity enhancement ratio was 1.72 for tumours that developed from BGC823-wtp53 cells and 1.56 for tumours that developed from BGC823-mutp53 cells. Thus, this study demonstrated that the combination of Gendicine® and hyperthermia could be used in clinical trials, and that it did not depend on the presence of the p53 protein mutation</p>

Примечание. ПЦР — полимеразная цепная реакция.
Note. PCR—polymerase chain reaction.

С момента регистрации и по настоящее время проводятся также и другие КИ по применению Gendicine® в комбинированном лечении других онкологических заболеваний: саркомы мягких тканей [33, 34], органов женской репродуктивной системы [35, 36], гепатоцеллюлярной карциномы печени [37–39], немелкоклеточного рака легкого [40].

Таким образом, среди особенностей разработки препарата Gendicine® необходимо отметить значительную ее продолжительность (до момента начала регистрационных процедур препарат изучался в течение 14 лет), а также применение препарата в составе комплексной терапии (химиотерапии или лучевой терапии).

В ноябре 2005 г. регуляторный орган КНР одобрил для коммерческого использования другой препарат на основе онколитического аденовируса — Oncorine® (также известный как H101) производства компании Shanghai Sunway Biotech Co., LTD. На фармацевтический рынок КНР Oncorine® вышел в 2006 г. Продукт был одобрен для совместного применения с химиотерапевтическими препаратами (цисплатином и 5-фторурацилом) для лечения тяжелых форм назофарингеальной карциномы.

Oncorine® — это препарат на основе аденовируса 5-го серотипа с deletированными E1 и E3 участками генома⁷ [41]. Механизм избирательного действия препарата обусловлен модификацией аденовируса (делециями E1 и E3) и основан на разрушении клеток опухоли, дефектных по гену *p53*. При попадании аденовируса в нормальные клетки с функционирующим геном *p53* его размножение будет предотвращено действием фактора транскрипции *p53* [42, 43].

Данные о ранней разработке, производстве, контроле качества препарата Oncorine® практически полностью отсутствуют в открытых источниках информации. Известно лишь, что производство Oncorine® соответствует стандартам GMP, о чем свидетельствует сертификат производства по GMP, полученный в 2014 г. (первая сертификация была проведена в 2006 г.).

Фармакодинамика и фармакокинетика (в том числе определение эффективной дозы) препарата изучались в ДКИ *in vivo* на мышах с ксенотрансплантированными опухолевыми клетками линий C33 A (клетки HPV-негативной карциномы шейки матки человека) и HT-29 (клетки аденокарциномы толстой кишки человека). Токсикологические исследования препарата Oncorine® проводились на морских свинках и мышах, которые подкожно получали препарат в дозах 5×10^{10} , 1×10^{11} и 2×10^{11} ВЧ/кг. Токсических проявлений со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной систем выявлено не было. В исследованиях острой токсичности

на мышах LD₅₀ превышала 5×10^{12} ВЧ/кг. В токсикологических исследованиях на морских свинках при гистологическом исследовании были выявлены небольшие повреждения ультраструктур печени и легких при введении Oncorine® подкожно в дозах, превышающих 1×10^{11} ВЧ/кг [43].

В таблице 3 представлены результаты КИ препарата Oncorine®, проведенных в целях его регистрации.

В настоящее время в официальном реестре КИ Китая доступна информация о 9 зарегистрированных КИ препарата Oncorine® (H101), шесть из которых находятся на стадии набора пациентов, для трех — набора пока нет⁸. Целью трех из этих КИ (ChiCTR2000033959, ChiCTR1900025377, ChiCTR1800017971) является изучение эффективности совместного применения Oncorine® с иммунотерапией (в том числе с ингибиторами контрольных точек), целью КИ NCT03790059, NCT03780049, ChiCTR1900025112, ChiCTR-OPC-15006142, ChiCTR-OPN-15006746 — изучение совместного применения с химиотерапией и/или облучением.

Также имеются сообщения о применении в онкологической практике препарата Oncorine® (H101) в комбинации с трансартериальной хемоземболизацией (Transarterial Chemoembolization, TACE) для лечения гепатоцеллюлярной карциномы разной степени тяжести [47, 48], а также для лечения неоперабельной аденокарциномы поджелудочной железы в комбинации с гемцитабином [49].

Таким образом, особенностью клинической разработки препарата Oncorine® (КИ I, II фаз) является его исследование не только для пациентов с карциномой носоглотки (показание, для которого препарат разрешен к медицинскому применению), но и для лечения злокачественных новообразований различных локализаций (рак молочной железы, легкого, пищевода, желудка, колоректальный рак, меланома и другие). Необходимо отметить и тот факт, что разработка препарата Oncorine®, как и препарата Gendicine®, с самого начала проводилась только в составе комплексной терапии (химиотерапия и лучевая терапия).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ограниченная эффективность и безопасность противоопухолевых препаратов, резистентность к проводимому лечению диктуют необходимость поиска новых лекарственных препаратов, одним из направлений которого является использование способности избирательного инфицирования и уничтожения опухолевых клеток онколитическими вирусами. Большая часть проводимых в настоящее время КИ и основной опыт регистрации препаратов данной группы принадлежит КНР. Среди особенностей разработки препаратов на основе ОЛВ в Китае, проведения

⁷ Официальный сайт производителя Oncorine®. <http://www.sunwaybio.com.cn/en/product.html>

⁸ Chinese clinical trial registry. <https://www.chictr.org.cn/searchprojen.aspx>

Таблица 2. Клинические исследования Gendicine® в целях регистрации
Table 2. Clinical trials of Gendicine® supporting the marketing authorisation application

Тип КИ CT type	Описание Description	Результат Result	Источник Reference
КИ I фазы CT phase I	<p>Оценивались эффективность и безопасность препарата у 12 пациентов с опухолью гортани (3 группы по 4 человека с дозами введения: 1×10^{10}, 1×10^{11} и 1×10^{12} ВЧ на инъекцию). Оценивались 2 курса внутритюмолевых инъекций: первый курс включал 5 инъекций через день, через 48 ч оперативное вмешательство, а далее второй курс по той же схеме</p> <p>The efficacy and safety of the product were evaluated in 12 patients with laryngeal cancer (3 groups of 4 patients each, received doses of: 1×10^{10}, 1×10^{11}, and 1×10^{12} VPs per injection). Two courses of intratumoural injections were carried out according to the following scheme: the first course included 5 injections on alternate days, and a surgical intervention 48 hours after the course, followed by a second course including the same number of injections and regime of administration</p>	<p>Иммуногистохимические исследования опухолей показали повышение экспрессии белка p53 в опухолевых клетках. Специфические антитела к аденовирусу определялись на вторую или третью неделю после первой инъекции. У одного пациента было зафиксировано повышение температуры. В ходе трехлетнего наблюдения ни один пациент не заболел раком повторно, трехлетняя выживаемость составила 92%</p> <p>The immunohistochemical analysis of the tumours demonstrated an increase in the p53 protein expression in the tumour cells. Specific antibodies to the adenovirus were determined two or three weeks after the first injection. One patient had moderate fever. During the three-year follow-up period, none of the patients had recurrent cancer, the three-year survival rate was 92%</p>	[30]
КИ II фазы, рандомизированное контролируемое CT phase II, randomised controlled	<p>Оценивались эффективность совместного применения лучевой терапии с Gendicine® в сравнении с эффективностью лучевой монотерапии для лечения плоскоклеточного рака области головы и шеи. 42 участника КИ были разделены на 2 группы: группа 1 (20 человек) получили внутритюмолевые инъекции Gendicine® (в дозе 1×10^{12} ВЧ на инъекцию) раз в неделю в течение 8 недель, спустя 3 дня после инъекции пациенты получали лучевую терапию со следующим режимом дозирования: 5 раз в неделю по 2 Гр до достижения суммарной дозы 70 Гр; группа 2 (22 человека), у которых проводили курс лучевой терапии без Gendicine®. Оценивали эффективность на 5 (точка 1) и 8 (точка 2) неделях, а также спустя 2 месяца после окончания лечения (валидационная точка) с использованием методов КТ. Контрольные точки — суммарная доза облучения составляла 40 Гр (точка 1) и 70 Гр (точка 2)</p> <p>The efficacy of radiation monotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. 42 subjects were divided into 2 groups: group 1 (20 patients) received intratumoural injections of Gendicine® (at a dose of 1×10^{12} VPs per injection) once a week for 8 weeks, 3 days after each injection the patients received radiation therapy according to the following regimen: 2 Gy 5 times a week until the total dose of 70 Gy; group 2 (22 patients) did not receive Gendicine®. CT imaging was performed to assess efficacy at weeks 5 (point 1) and 8 (point 2), as well as 2 months after the end of the treatment (validation point). Control points: total radiation doses were 40 Gy (point 1) and 70 Gy (point 2)</p>	<p>Средние показатели уменьшения объема опухоли составили 63 ± 17, 82 ± 18 и $90 \pm 16\%$ в моменты времени точки 1, точки 2 и валидационной точки соответственно ($p < 0,05$). Уровень полного ответа в группе 1 был в 1,68 раза выше, чем в группе 2</p> <p>The average tumour volume reduction rates were $63 \pm 17\%$, $82 \pm 18\%$, and $90 \pm 16\%$ at time points 1, 2, and validation point, respectively ($p < 0.05$). The complete response level in group 1 was 1.68 times higher than in group 2</p>	[28]

Продолжение таблицы 2
Table 2 (continued)

Тип КИ CT type	Описание Description	Результат Result	Источник Reference
КИ II фазы CT phase II	<p>Сравнивалась эффективность применения лучевой терапии совместно с Gendicine® с эффективностью применения только лучевой терапии для лечения назофарингеальной карциномы. Пациенты (29 человек) были разделены на 2 группы: группа 1 (16 человек) получали внутритюхолевые инъекции Gendicine® 1 раз в неделю в течение 8 недель, а на третий день после первой инъекции начинали лучевую терапию в суммарной дозе 60–70 Гр; группа 2 (13 человек) получали только лучевую терапию с таким же режимом. Для оценки изменения размера опухоли проводились КТ и МРТ исследования на 4, 8 и 12 неделях после терапии</p> <p>The efficacy of radiation therapy in combination with Gendicine® was compared with the efficacy of radiation monotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. The subjects (29 patients) were divided into 2 groups: group 1 (16 patients) received intratumoural injections of Gendicine® once a week for 8 weeks, and on the third day after the first injection began receiving radiation therapy at a total dose of 60–70 Gy; group 2 (13 patients) received only radiation therapy according to the same regimen. To assess the change in the size of the tumour, CT and MRI studies were performed at weeks 4, 8, and 12 after the treatment</p>	<p>На 8 неделе уменьшение размеров опухолей на 94,9±10,2% в группе 1, а в группе 2 — на 80,4±17,0% (p < 0,001). К 12 неделе полный ответ составил 75% в группе 1 и 15% в группе 2 (p < 0,001). В трех случаях отмечено эпизодическое лихорадочное состояние. Других побочных эффектов отмечено не было</p> <p>At week 8 a decrease in the size of tumours by 94.9±10.2% was observed in group 1, and by 80.4±17.0% (p<0.001) in group 2. By week 12, the complete response was 75% in group 1 and 15% in group 2 (p<0.001). Moderate fever was observed in three cases. No other adverse events were observed</p>	[29]
Пострегистрационное КИ (ретроспективное) Postauthorisation CT (retrospective)	<p>102 пациента с плоскоклеточным раком гипофарингеальной зоны были разделены на три группы: группа 1 (16 человек) получали только хирургическое лечение, группа 2 (44 человека) — хирургическое лечение, химиотерапию и лучевую терапию, группа 3 (42 человека) — хирургическое лечение, химиотерапию, лучевую терапию и курс Gendicine®</p> <p>102 patients with hypopharyngeal squamous cell carcinoma were divided into three groups: group 1 (16 patients) received only surgical treatment, group 2 (44 patients) received surgical treatment, chemotherapy, and radiation therapy, group 3 (42 patients) received surgical treatment, chemotherapy, radiation therapy, and Gendicine®</p>	<p>Общая выживаемость по трем группам составила 43,8, 54,5 и 78,6% соответственно</p> <p>The overall survival rates for the three groups were 43.8%, 54.5%, and 78.6%, respectively</p>	[31]
Пострегистрационное КИ Postauthorisation CT	<p>Изучение эффективности использования Gendicine® вместе с химиотерапией для лечения рака полости рта</p> <p>Study of the efficacy of chemotherapy in combination with Gendicine® for the treatment of oral cancer</p>	<p>Эффективность для группы пациентов, получавших Gendicine® с химиотерапией, составила 82%</p> <p>The efficacy for the group of patients treated with Gendicine® in combination with chemotherapy was 82%</p>	[32]

Примечание. КИ — клинические исследования; ВЧ — вирусные частицы; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография.
Note. CT—clinical trials; VPs—viral particles; CT—computed tomography; MRI—magnetic resonance imaging.

Таблица 3. Клинические исследования препарата Oncorine® в целях регистрации
Table 3. Clinical trials of Oncorine® supporting the marketing authorisation application

Тип КИ CT type	Описание Description	Результат Result	Источник Reference
КИ I фаза, не-контролируемое CT phase I, non-controlled	15 участников (5 пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи SCCN, остальные — с опухолями разной локализации), внутрисуточные инъекции, эскалация дозы — с 5×10^7 до $1,5 \times 10^{12}$ ВЧ/сут в течение 5 сут 15 participants (5 patients had squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCN), the others had tumours in different sites), intratumoural injections, dose escalation from 5×10^7 to 1.5×10^{12} VPs/day for 5 days	- Уменьшение размеров опухолей у 3 из 15 пациентов; - серьезных побочных эффектов не выявлено: наблюдались только лихорадка, гриппоподобный синдром и боль в области введения; - определена оптимальная доза для использования во II фазе КИ — 5×10^{11} ВЧ/сут в течение пяти дней - Reduction of tumour size in 3 out of 15 patients; - no serious side effects were observed: the only side effects were fever, flu-like syndrome, and pain at the injection site; - the optimal dose for CT phase II: 5×10^{11} VPs/day for five days	[44]
КИ II фаза, мультисетровое, контролируемое CT phase II, multicentre, controlled	50 участников (15 пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи SCCN, остальные — с опухолями различной локализации), один цикл терапии состоял из двух серий внутрисуточных инъекций препарата в дозе 5×10^{11} ВЧ/сут в течение пяти дней с интервалами 16 и 21 сут. Пациенты получали минимум 2 цикла терапии. Введение препарата осуществлялось на фоне химиотерапии 50 participants (15 patients had SCCN, the others had tumours in different sites), one treatment cycle consisted of two courses of intratumoural injections of the product at a dose of 5×10^{11} VPs/day for five days at intervals of 16 and 21 days. The patients received at least 2 treatment cycles. The product was administered parallel to chemotherapy	- Общий ответ составил 28,0% (14 пациентов из 50, 4 пациента выбыло в ходе исследования); - общий ответ для пациентов с SCCN составил 26,7% (4 пациента из 15) против 12% (6 пациентов из 50) в контрольной группе; - серьезных побочных эффектов не выявлено. Наиболее часто наблюдались лихорадка, гриппоподобный синдром и боль в области введения препарата - The overall response was 28.0% (14 patients out of 50, 4 patients dropped out during the study); - the overall response for the patients with SCCN was 26.7% (4 patients out of 15) as compared to 12% (6 patients out of 50) in the control group; - no serious side effects were detected. Fever, flu-like syndrome, and pain at the injection site were the most often observed side effects	[45]
КИ III фаза, мультисетровое, контролируемое CT phase III, multicentre, controlled	170 участников (все пациенты с плоскоклеточным раком головы и шеи SCCN, в том числе назофарингеальной карциномой), 160 человек из 170 получили 2 цикла терапии (но не более пяти), 37 человек были исключены из КИ по разным причинам. В конечном итоге оценивались данные по 123 пациентам, которые были разделены на 2 группы: группа 1 получила Oncorine® совместно с химиотерапией, группа 2 — только химиотерапию. Один цикл терапии включал внутрисуточные инъекции в дозе 5×10^{11} ВЧ/сут в течение 21 сут с интервалами между циклами 5 сут 170 participants (all patients with SCCN, including nasopharyngeal carcinoma), 160 participants out of 170 received at least 2 treatment cycles (but not more than five), 37 participants were excluded from the CT for various reasons. In the end, data were evaluated on 123 patients from 2 groups: group 1 received Oncorine® together with chemotherapy, group 2 received chemotherapy alone. One treatment cycle included intratumoural injections at a dose of 5×10^{11} VPs/day for 21 days with intervals of 5 days between the cycles	- Общий ответ в группе 1, определенный для 105 пациентов, дошедших до конца КИ, составил 78,8% против 39,6% в группе 2; - для назофарингеальной карциномы комбинированная терапия оказалась эффективнее, чем применение только химиотерапии: величина полного ответа пациентов составила 75,6 и 57,1% соответственно; - наиболее часто отмечались лихорадка (45,7%), боль в месте введения препарата (28,3%), гриппоподобный синдром (9,8%), лейкопения, тромбоцитопения, нарушение показателей функциональной активности печени, алопеция и тошнота - The overall response determined for 105 patients who stayed till the end of the CT, was 78.8% compared to 39.6% in group 2; - the combination therapy was more efficacious for nasopharyngeal carcinoma than chemotherapy used alone: the complete response was 75.6% and 57.1%, respectively; - the most common side effects were: fever (45.7%), pain at the injection site (28.3%), flu-like syndrome (9.8%), leukopenia, thrombocytopenia, decreased liver function, alopecia, and nausea	[46]

Примечание. КИ — клинические исследования; ВЧ — вирусные частицы; SCCN — Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (плоскоклеточный рак головы и шеи).
Note. CT—clinical trials; VPs—viral particles; SCCN—squamous cell carcinoma of the head and neck.

ДКИ и КИ, а также рассмотрения их регуляторными органами КНР с целью регистрации следует отметить:

- процесс разработки препаратов на основе ОЛВ в КНР достаточно продолжителен: до момента начала регистрационных процедур может пройти более десятка лет;

- производство препаратов на основе ОЛВ осуществляется строго в соответствии со стандартами ГМР на лицензированных производственных площадках;

- применение препаратов на основе ОЛВ возможно, прежде всего, в составе комплексной терапии (химиотерапии или лучевой терапии);

- при проведении ДКИ вследствие ограниченных возможностей моделей животных (различия в иммунном ответе, недостаточная продолжительность жизни для моделей с ксенотрансплантированными опухолями) существуют трудности в подборе оптимальной дозы, пути, графика введения препарата, а окончательно эффективность и безопасность препаратов могут быть подтверждены только в ходе ранних фаз КИ;

- наряду с токсикологическими, фармакокинетическими исследованиями и изучением активности препаратов в ДКИ обязательно проведение генотоксических исследований с доказательством неспособности препаратов встраиваться и реплицироваться в геноме инфицированных клеток (если применимо);

- КИ на ранних фазах проводятся по нескольким показаниям к применению (опухоли различной этиологии).

Вклад авторов. *Е. В. Мельникова* — идея, концепция и дизайн исследования, анализ данных, изложенных в нормативных документах; *О. А. Рачинская* — сбор, систематизация и обобщение данных, изложенных в нормативных документах, написание текста; *В. А. Меркулов* — окончательное утверждение версии рукописи для публикации.

Authors' contributions. *Ekaterina V. Melnikova*—elaboration of the idea, concept, and design of the study, analysis of data from regulatory documents; *Olga A. Rachinskaya*—collection, systematisation, consolidation of data from regulatory documents, writing of the text; *Vadim A. Merkulov*—final approval of the paper for publication.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Arab A, Behravan N, Razazan A, Barati N, Mosaffa F, Nicastro J, et al. The viral approach to breast cancer immunotherapy. *J Cell Physiol.* 2019;234(2):1257–67. <https://doi.org/10.1002/jcp.27150>
2. Packiriswamy N, Upreti D, Zhou Y, Khan R, Miller A, Diaz RM, et al. Oncolytic measles virus therapy enhances tumor antigen-specific T-cell responses in patients with multiple myeloma. *Leukemia.* 2020;34(12):3310–22. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0828-7>
3. Yang X, Huang B, Deng L, Hu Z. Progress in gene therapy using oncolytic vaccinia virus as vectors. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018;144(12):2433–40. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2762-x>
4. Wei D, Xu J, Liu X-Y, Chen Z-N, Bian H. Fighting cancer with viruses: oncolytic virus therapy in China. *Hum Gene Ther.* 2018;29(2):151–9. <https://doi.org/10.1089/hum.2017.212>
5. Taguchi S, Fukuhara H, Todo T. Oncolytic virus therapy in Japan: progress in clinical trials and future perspectives. *Jpn J Clin Oncol.* 2019;49(3):201–9. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyy170>
6. Fu L-Q, Wang S-B, Cai M-H, Wang X-J, Chen J-Y, Tong X-M, et al. Recent advances in oncolytic virus-based cancer therapy. *Virus Res.* 2019;270:197675. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2019.197675>
7. Haines BB, Denslow A, Grzesik P, Lee JS, Farkaly T, Hewett J, et al. ONCR-177, an oncolytic HSV-1 designed to potentially activate systemic antitumor immunity. *Cancer Immunol Res.* 2021;9(3):291–308. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-20-0609>
8. Lan Q, Xia S, Wang Q, Xu W, Huang H, Jiang S, Lu L. Development of oncolytic virotherapy: from genetic modification to combination therapy. *Front Med.* 2020;14(2):160–84. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0750-4>
9. Chiocca EA, Rabkin SD. Oncolytic viruses and their application to cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Res.* 2014;2(4):295–300. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-14-0015>
10. Wang P, Li X, Wang J, Gao D, Li Y, Li H, et al. Re-designing Interleukin-12 to enhance its safety and potential as an anti-tumor immunotherapeutic agent. *Nat Commun.* 2017;8(1):1395. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01385-8>
11. Samson A, Scott KJ, Taggart D, West EJ, Wilson E, Nuovo GJ, et al. Intravenous delivery of oncolytic reovirus to brain tumor patients immunologically primes for subsequent checkpoint blockade. *Sci Transl Med.* 2018;10(422):eaam7577. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aam7577>
12. Geletneký K, Hajda J, Angelova AL, Leuchs B, Capper D, Bartsch AJ, et al. Oncolytic H-1 parvovirus shows safety and signs of immunogenic activity in a first phase I/IIa glioblastoma trial. *Mol Ther.* 2017;25(12):2620–34. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.08.016>
13. Bourgeois-Daigneault MC, Roy DG, Aitken AS, El Sayes N, Martin NT, Varette O, et al. Neoadjuvant oncolytic virotherapy before surgery sensitizes triple-negative breast cancer to immune checkpoint therapy. *Sci Transl Med.* 2018;10(422):eaao1641. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao1641>
14. Bommarreddy PK, Shettigar M, Kaufman HL. Integrating oncolytic viruses in combination cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(8):498–513. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0014-6>
15. Foreman PM, Friedman GK, Cassady KA, Markert JM. Oncolytic virotherapy for the treatment of malignant glioma. *Neurotherapeutics.* 2017;14(2):333–44. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0516-0>
16. Alessandrini F, Menotti L, Avitabile E, Appolloni I, Ceresa D, Marubbi D, et al. Eradication of glioblastoma by immuno-virotherapy with a retargeted oncolytic HSV in a preclinical model. *Oncogene.* 2019;38(23):4467–79. <https://doi.org/10.1038/s41388-019-0737-2>
17. Li JM, Kao KC, Li LF, Yang TM, Wu CP, Horng YM, et al. MicroRNA-145 regulates oncolytic herpes simplex virus-1 for selective killing of human non-small cell lung cancer cells. *Viral J.* 2013;10(1):241. <https://doi.org/10.1186/1743-422x-10-241>
18. Eriksson E, Milenova I, Wenthe J, Stahle M, Leja-Jarblad U, Ullenhag G, et al. Shaping the tumor stroma and sparking immune activation by CD40 and 4-1BB signaling induced by an armed oncolytic virus. *Clin Cancer Res.* 2017;23(19):5846–57. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-0285>
19. Pearl TM, Markert JM, Cassady KA, Ghonime MG. Oncolytic virus-based cytokine expression to improve immune activity in brain and solid tumors. *Mol Ther Oncolytics.* 2019;13:14–21. <https://doi.org/10.1016/j.omto.2019.03.001>
20. Foloppe J, Kempf J, Futin N, Kintz J, Cordier P, Pichon C, et al. The enhanced tumor specificity of TG6002, an armed oncolytic vaccinia virus deleted in two genes involved in nucleotide metabolism. *Mol Ther Oncolytics.* 2019;14:1–14. <https://doi.org/10.1016/j.omto.2019.03.005>

21. Grigg C, Blake Z, Gartrell R, Sacher A, Taback B, Saenger Y. Talimogene laherparepvec (T-Vec) for the treatment of melanoma and other cancers. *Semin Oncol*. 2016;43(6):638–46. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.10.005>
22. Hamid O, Hoffner B, Gasal E, Hong J, Carvajal RD. Oncolytic immunotherapy: unlocking the potential of viruses to help target cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2017;66(10):1249–64. <https://doi.org/10.1007/s00262-017-2025-8>
23. Robinson S, Galanis E. Potential and clinical translation of oncolytic measles viruses. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(3):353–63. <https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1288713>
24. Doniņa S, Strēle I, Proboka G, Auziņš J, Alberts P, Jonsson B, et al. Adapted ECHO-7 virus Rignvir immunotherapy (oncolytic virotherapy) prolongs survival in melanoma patients after surgical excision of the tumour in a retrospective study. *Melanoma Res*. 2015;25(5):421–26. <https://doi.org/10.1097/cmr.000000000000180>
25. Peng Z. Current status of gendicine in China: recombinant human Ad-p53 agent for treatment of cancers. *Hum Gene Ther*. 2005;16(9):1016–27. <https://doi.org/10.1089/hum.2005.16.1016>
26. Husain SR, Han J, Au P, Shannon K, Puri RK. Gene therapy for cancer: regulatory considerations for approval. *Cancer Gene Ther*. 2015;22(12):554–63. <https://doi.org/10.1038/cgt.2015.58>
27. Zhang WW, Li L, Li D, Liu J, Li X, Li W, et al. The first approved gene therapy product for cancer Ad-p53 (gendicine): 12 years in the clinic. *Human Gene Ther*. 2018;29(2):160–79. <https://doi.org/10.1089/hum.2017.218>
28. Zhang SW, Xiao SW, Liu CQ, Sun Y, Su X, Li DM, et al. Treatment of head and neck squamous cell carcinoma by recombinant adenovirus-p53 combined with radiotherapy: a phase II clinical trial of 42 cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2003;83(23):2023–8. PMID: 14703408
29. Chen CB, Pan JJ, Xu LY. Recombinant adenovirus p53 agent injection combined with radiotherapy in treatment of nasopharyngeal carcinoma: a phase II clinical trial. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2003;83(23):2033–5. PMID: 14703410
30. Han DM, Huang ZG, Zhang W, Yu ZK, Wang Q, Ni X, et al. Effectiveness of recombinant adenovirus p53 injection on laryngeal cancer: phase I clinical trial and follow up. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2003;83(23):2029–32. PMID: 14703409
31. Liu J, Lv D, Wang H, Zou J, Chen F, Yang H. Recombinant adenovirus-p53 enhances the therapeutic effect of surgery and chemoradiotherapy combination in hypopharyngeal squamous cell carcinoma patients. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(35):e12193. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000012193>
32. Li Y, Li L-J, Wang L-J, Zhang Z, Gao N, Liang C-Y, et al. Selective intra-arterial infusion of rAd-p53 with chemotherapy for advanced oral cancer: a randomized clinical trial. *BMC Med*. 2014;12:16. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-16>
33. Geng J, Xiao S, Zhang S, Liu Ch, Li Y, Fang JJ, et al. Clinical effectiveness of recombinant adenovirus-p53 combined with radiotherapy in advanced soft tissue sarcoma: A report of 37 cases. *J Clin Oncol*. 2014;32(15):e21514. https://dx.doi.org/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.e21514
34. Xiao SW, Xu Y-Z, Xiao B-F, Jiang J, Liu C-Q, Fang Z-W, et al. Recombinant adenovirus-p53 gene therapy for advanced unresectable soft-tissue sarcomas. *Hum Gene Ther*. 2018;29(6):699–707. <https://doi.org/10.1089/hum.2017.103>
35. Su X, Chen W-J, Xiao S-W, Li X-F, Xu G, Pan J-J, Zhang S-W. Effect and safety of recombinant adenovirus-p53 transfer combined with radiotherapy on long-term survival of locally advanced cervical cancer. *Hum Gene Ther*. 2016;27(12):1008–14. <https://doi.org/10.1089/hum.2016.043>
36. Qu H, Xia Y, Li X. Recombinant human p53 adenovirus injection (rAd-p53) combined with chemotherapy for 4 cases of high-grade serous ovarian cancer. *Curr Gene Ther*. 2020;20(4):313–20. <https://doi.org/10.2174/1566523220666200826100245>
37. Shen A, Liu S, Yu W, Deng H, Li Q. P53 gene therapy-based transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(11):1651–6. <https://doi.org/10.1111/jgh.13009>
38. Liu Y, Zhang Y, Bautista D, Tang S, Zhou J, Li C, Zhao G. Trans-arterial p53-gene-embolization with gelatin sponge microparticles for hepatocellular carcinoma with BCLC stage B: single-center experience. *Cell Biochem Biophys*. 2015;71(1):99–104. <https://doi.org/10.1007/s12013-014-0167-2>
39. Zhou J, Zhang Y, Zhao G, Liu Y, Li C, Tang S, et al. The preliminary study of recombinant adenovirus p53 combined with transarterial embolization with particles for advanced hepatocellular carcinoma. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2014;94(9):660–3. PMID: 24842203
40. Yang J, Wang X, Zheng G. A primary report of recombinant adenoviral human p53 gene (rad-p53) in combination with concurrent radio-chemotherapy in patients with t4n0-2m0 stage non-small cell lung cancer in elderly. *Chinese Journal of Coal Industry Medicine*. 2013;(10):1586–9.
41. Garber K. China approves world's first oncolytic virus therapy for cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(5):298–300. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj111>
42. Lichtenstein DL, Toth K, Doronin K, Tollefson AE, Wold WSM. Functions and mechanisms of action of the adenovirus E3 proteins. *Int Rev Immunol*. 2004;23(1–2):75–111. <https://doi.org/10.1080/08830180490265556>
43. Liang M. Oncorine, the world first oncolytic virus medicine and its update in China. *Curr Cancer Drug Targets*. 2018;18(2):171–6. <https://doi.org/10.2174/1568009618666171129221503>
44. Yuan Z-Y, Zhang L, Li S, Qian X-Z, Guan Z-Z. Safety of an E1B deleted adenovirus administered intratumorally to patients with cancer. *Ai Zheng*. 2003;22(3):310–3. PMID: 12654194
45. Lu W, Zheng S, Li X-F, Huang J-J, Zheng X, Li Z. Intra-tumor injection of H101, a recombinant adenovirus, in combination with chemotherapy in patients with advanced cancers: a pilot phase II clinical trial. *World J Gastroenterol*. 2004;10(20):3634–8. <https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i24.3634>
46. Xia Z-J, Chang J-H, Zhang L, Jiang W-Q, Guan Z-Z, Liu J-W, et al. Phase III randomized clinical trial of intratumoral injection of E1B gene-deleted adenovirus (H101) combined with cisplatin-based chemotherapy in treating squamous cell cancer of head and neck or esophagus. *Ai Zheng*. 2004;23(12):1666–70. PMID: 15601557
47. He C, Zhang Y, Lin X. Increased overall survival and decreased cancer-specific mortality in patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization and human adenovirus type-5 combination therapy: a competing risk analysis. *J Gastrointest Surg*. 2018;22(6):989–97. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3703-3>
48. He C-B, Lao X-M, Lin X-J. Transarterial chemoembolization combined with recombinant human adenovirus type 5 H101 prolongs overall survival of patients with intermediate to advanced hepatocellular carcinoma: a prognostic nomogram study. *Chin J Cancer*. 2017;36(1):59. <https://doi.org/10.1186/s40880-017-0227-2>
49. Xiao B, Jin Z-D, Li Z-S, Du Y-Q, Wu R-P, Zhou J. Intra-tumoral injection of E1B gene-deleted adenovirus combined with gemcitabine for unresectable pancreatic carcinoma: 19 cases analysis. *Chinese Journal of Pancreatology*. 2011;11(3). <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2011.03.004>

05 АВТОРАХ / AUTHORS

Мельникова Екатерина Валерьевна, канд. биол. наук. *Ekaterina V. Melnikova*, Cand. Sci. (Biol.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-3545>
Рачинская Ольга Анатольевна, канд. биол. наук. *Olga A. Rachinskaya*, Cand. Sci. (Biol.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8377-9205>
Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, проф. *Vadim A. Merkulov*, Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Статья поступила 15.07.2021
После доработки 31.08.2021
Принята к печати 20.09.2021

Article was received 15 July 2021
Revised 31 August 2021
Accepted for publication 20 September 2021