

ГЕНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ: ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ И ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

УДК 615.225-615.32

<https://doi.org/10.7816/RCF183237-244>

© К.Г. Гуревич¹, Ю.А. Сорокина², А.Л. Ураков³, Д.М. Гаврилова², Л.В. Ловцова², О.В. Занозина^{2, 4}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород;

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ижевск;

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород

Для цитирования: Гуревич К.Г., Сорокина Ю.А., Ураков А.Л., и др. Геннотерапевтические препараты: особенности применения в гериатрической и педиатрической практике. – 2020. – Т. 18. – № 3. – С. 237–244. <https://doi.org/10.7816/RCF183237-244>

Поступила: 22.07.2020

Одобрена: 11.08.2020

Принята: 25.09.2020

Достижения современной медицины и биотехнологий позволяют специалистам корректировать протеом и метаболом пациента. Генная инженерия позволяет нам создавать препараты, которые воздействуют на причину заболевания на уровне экспрессии генов. Таким образом, коррекции подвергаются не звенья патогенеза или симптом заболевания, а сам триггер, дефектный ген, провоцирующий каскад патологических процессов. Согласно определению Государственной фармакопеи, геннотерапевтические лекарственные препараты — лекарственные препараты, фармацевтическая субстанция которых является рекомбинантной нуклеиновой кислотой или включает в себя рекомбинантную нуклеиновую

кислоту, позволяющую осуществлять регулирование, репарацию, замену, добавление или удаление генетической последовательности. В статье отражены все имеющиеся, разработанные и применяемые в реальной клинической практике геннотерапевтические препараты российского и зарубежного производства. Отмечены механизмы действия, особенности применения данных препаратов в педиатрической и гериатрической практике, а также имеющиеся проблемы и ограничения их применения, в том числе деонтологические вопросы.

◆ **Ключевые слова:** геннотерапевтические препараты; гериатрия; педиатрия; особенности применения.

DRUGS FOR GENE THERAPY: FEATURES OF USAGE IN GERIATRICS AND PEDIATRICS

© K.G. Gurevich¹, Yu.A. Sorokina², A.L. Urakov³, D.M. Gavrilo², L.V. Lovtsova², O.V. Zanozina²

¹ Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia;

² Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia;

³ Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russia;

⁴ Semashko Regional Clinical Hospital, Nizhnii Novgorod, Russia;

For citation: Gurevich KG, Sorokina YuA, Urakov AL, et al. Drugs for gene therapy: features of usage in geriatrics and pediatrics. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;18(3):237-244. <https://doi.org/10.17816/RCF183237-244>

Received: 22.07.2020

Revised: 11.08.2020

Accepted: 25.09.2020

Advances in modern medicine and biotechnology allow specialists to adjust the patient's proteome and metabolome. Gene engineering allows us to create drugs that affect the cause of the disease at the level of gene expression. Thus, not the links of pathogenesis or the symptom

of the disease are subjected to correction, but the trigger itself, a defective gene that provokes a cascade of pathological processes. According to the definition of the State Pharmacopoeia, gene therapeutic drugs are drugs whose pharmaceutical substance is a recombinant nucleic acid

or includes a recombinant nucleic acid that allows for the regulation, repair, replacement, addition or removal of a genetic sequence. The article reflects all available, developed and used in real clinical practice gene therapy drugs of Russian and foreign production. The mechanisms of action, features of the use of these drugs in pediatric

and geriatric practice, as well as existing problems and limitations of their use, including deontological issues, are noted.

◆ **Keywords:** gene therapy drugs; geriatrics; pediatrics; application features.

ВВЕДЕНИЕ

Достижения современной медицины и биотехнологий позволяют специалистам воздействовать на протеом и метаболом пациента, например, через коррекцию микробиоты кишечника [1]. Более 20 лет назад была открыта возможность вмешиваться в геном человека для коррекции и устранения заболевания. Но уже к концу 2022 г. прогнозируется, что будет одобрено около 40 технологий генной терапии: 45 % — для онкологических заболеваний, 34 % — для лечения орфанных заболеваний, 17 % — для распространенных заболеваний и 4 % (одна терапия) — для крайне редких заболеваний [2].

Принцип действия генотерапевтических препаратов заключается в доставке нового, лечебного генетического материала (нуклеиновая кислота) в клетки-мишени с помощью вектора (бактериальные плазмидные нуклеиновые кислоты или вирусы, не способные к репликации). Векторы модифицируют для экспрессии терапевтически значимого белка

для пациента [3]. Генная инженерия позволяет нам создавать препараты, которые воздействуют на причину заболевания на уровне экспрессии генов. Некоторые генотерапевтические препараты, находящиеся в процессе разработки и вышедшие на рынок представлены в таблице.

Данные об эффективности и безопасности генотерапевтических препаратов имеют критическое значение, особенно для пожилых пациентов и пациентов преклонного возраста. Пионерами генной терапии стали препараты для лечения онкологических заболеваний, на основе которых уже в последующем были спроектированы препараты для коррекции других генетических повреждений (миопатий, амавроза, серповидно-клеточной анемии и прочее). Ввиду специфичности заболеваний — генетической детерминированности или возрастных дефектов, особое значение приобретает исследование профиля эффективности и безопасности в педиатрической и гериатрической практиках.

■ Некоторые генотерапевтические препараты, находящиеся в процессе разработки и вышедшие на рынок [28]

Препарат	Патентообладатель	Назначение
Valoctocogene roxaparvovec	BioMarin	Гемофилия А
Mydicar	Theragene	Сердечная недостаточность
Alferminogene tadenovec	Gene Biotherapeutics	Ишемическая болезнь сердца
Ofranergene obadenovec (VB-111)	VBL Therapeutics	Глиобластома
Sepravir	Virtuu	Мезотелиома
Pexastimogene devacirepvec (Pexa-Vec)	SillaJen	Гепатоцеллюлярная карцинома
Beperminogene perplasmid (Collatogene, AMG0001, HGF plasmid)	Mitsubishi Tanabe Pharma	Критическая ишемия нижних конечностей
Lisocabtagene maraleucel (JCAR017)	Juno Therapeutics, Celgene	Рефрактерные анапластические крупноклеточные лимфомы
LentiGlobin (LentiGlobin BB305)	Bluebird Bio	Бета-талассемия
Elivaldogene tavalentivec (Lenti-D)	Bluebird Bio	Церебральная адренолейкодистрофия
Vocimagene amiretrorepvec (Toca 511)	Tocagen	Глиома
VM202	ViroMed	Синдром диабетической стопы, нейропатия
TonogenchonceL-L (TG-C, Invossa)	TissueGene	Остеоартрит у пожилых
G1XCGD	Genethon	Хронический груноломатоз, сцепленный с X-хромосомой, синдром Вискотта – Олдрича в педиатрии
DNX-2401	DNAtrix	Глиобластома и глиосаркома в педиатрии
OT101	Mateon Therapeutics Inc.	Глиомы ствола головного мозга

ОПИСАНИЕ ПРЕПАРАТОВ

Gendicine. Первым коммерческим продуктом для генной терапии в мире стал Гендицин, разрешенный к медицинскому применению в Китае в 2003 г. Препарат предназначен для лечения злокачественных новообразований головы и шеи (а также печени, легких, репродуктивных органов, пищеварительного тракта, мозга и мягких тканей) с мутациями гена *TP53*. Ген кодирует белок P53, который в ответ на активацию онкогенов и повреждение ДНК индуцирует апоптоз клеток. Инактивация сигнальных путей, в которых участвует P53, приводит к пролиферации дефектных клеток и, как следствие, к развитию опухолевого процесса. Гендицин состоит из гена *TP53* дикого типа, включенного в вирусный вектор — дефектный по репликации аденовирус 5-го типа, в котором область E1 ранних белков, ответственных за репликацию вируса, заменена на RSV (Respiratory Syncytial Virus) промотор. Попадая в опухолевую ткань, измененный аденовирус не реплицирует, а активно продуцирует белок P53, который ингибирует рост опухолевых клеток. Однако нужно отметить, что противоопухолевая эффективность Гендицина довольно низкая и проявляет выраженный синергизм с химио- и лучевым лечением, поэтому следует применять комбинированные методы лечения, включающие Гендицин, в качестве одного из компонентов лечения. Введение гена *TP53* дикого типа возвращает клеткам восприимчивость к уже применяемым противоопухолевым препаратам [4, 5]. Более 30 000 пациентов старшего и преклонного возраста прошли успешное лечение в комбинации с Гендицином и не испытывали побочных эффектов, кроме лихорадочных реакций ввиду вирусного происхождения препарата. Лихорадка обычно купировалась в течение нескольких часов [6].

Oncorine. Данный препарат по применению аналогичен Гендицину, изначально был разработан для лечения рака носоглотки [7]. Рекомбинантный онколитический аденовирус H-101, используемый в качестве вирусного вектора, селективно реплицирующийся в клетках опухоли, дефектных по гену *TP53*, уничтожает их, не затрагивая нормальные клетки. Данные об использовании в педиатрии и гериатрии ограничены. Эффективность препарата достаточно высока, но не продолжительна, однако имеет многообещающие перспективы для дальнейших исследований [8].

Imlygic (talimogene laherparepvec). Препарат предназначен для лечения пациентов с нерезектабельными, но доступными для внутриопухолевого введения очагами меланомы кожи и метастатически пораженными лимфатическими узлами. Препарат содержит живой аттенуированный генетически сконструированный штамм вируса простого герпеса 1-го типа (HSV1) на основе штамма с повышенной онколитической активностью. В результате

модификации на место каждого нефункционирующего гена была помещена кассета, кодирующая ген гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора под цитомегаловирусным промотором. Проникая в клетки опухолевой ткани, вирус начинает синтезировать цитокины, в условиях вирусного лизиса опухолевых клеток это способствует рекрутингу и активации антиген-презентирующих клеток, таким образом усиливая противоопухолевый иммунный ответ организма [9]. Имеются клинические данные о высокой эффективности и безопасности препарата у пациентов старческого возраста (95 лет) [10].

Kymriah (tisagenlecleucel). Препарат содержит культивированные Т-клетки пациента, которые были генетически модифицированы в лаборатории лентивирусным вектором, чтобы они производили белок-химерный рецептор антигена. Химерный рецептор крепится к белку на поверхности раковых клеток (CD19). После введения препарата в организм, модифицированные Т-клетки прикрепляются к раковым клеткам и вызывают онколизис. Препарат предназначен для терапии острого лимфобластного лейкоза у детей и молодых людей до 25 лет, диффузной В-крупноклеточной лимфомы у взрослых пациентов. Препарат тяжело переносится и приводит к серьезным повреждениям со стороны нервной системы и кровотечениям, что может быть вызвано «цитокиновым штормом». Этот факт требует обязательного наблюдения пациента в условиях госпиталя в течение месяца [11].

Yescarta (Axicabtagene ciloleucel). Разработан для терапии крупноклеточной В-клеточной лимфомы взрослых. Терапия основана, так же как и у Kymriah, на технологии химерных антигенных рецепторов. Средний возраст в исследуемой популяции составил 58 лет (диапазон: от 23 до 76 лет); 68 % были мужчины. Полная ремиссия после терапии Yescarta наблюдалась почти в половине всех случаев в течение в среднем 2 мес. Среди серьезных нежелательных реакций, так же как и в случае с Kymriah, наиболее часто встречается синдром высвобождения цитокинов. В клинических исследованиях было зарегистрировано 34 случая смерти пациентов, 4 из которых были связаны с препаратом [12].

Luxturna (Voretigene neparvovec-rzyl). Препарат для терапии редкой формы дистрофии сетчатки, вызванной биаллельной мутацией в гене *RPE65*, который кодирует белок, специфичный для пигментного эпителия сетчатки глаза (амавроз Лебера). Препарат имеет аденоассоциированный вирусный вектор, несущий нормальную копию гена *RPE65*. В результате инъекции модифицированный вирус доставит правильный ген прямо в клетки сетчатки. Безопасность и эффективность нового терапевтического метода были продемонстрированы исследованиями на 41 пациенте в возрасте от 4 до 44 лет,

что послужило использованию препарата в педиатрической практике [13].

Glybera (alipogene tiparvovec). Препарат был создан для лечения наследственного дефицита липопротеинлипазы, редкого (1–2 случая на 1 млн человек) неизлечимого аутосомно-рецессивного заболевания. Эта патология характеризуется значительным увеличением содержания в крови хиломикрон («молочная» плазма крови) и сопровождается выраженной гипертриглицеридемией, а также риском развития рецидивирующего и потенциально фатального панкреатита. В качестве вектора генетического материала был использован аденоассоциированный вирус 1 (AAV), который является идеальным для транспорта генетического материала в мышцы. В организме в отсутствие вируса-хелпера AAV находится в латентном состоянии, интегрируясь в хромосому *19q13.4*. В присутствии вируса-хелпера (аденовирус или вирус герпеса человека) развивается литическая стадия развития вируса. При этом в процессе репликации AAV-вирус герпеса «предоставляет» для синтеза «свою» полимеразу и геликазу. В качестве объекта доставки с помощью вирусного носителя был использован мутировавший ген липопротеинлипазы *LPLSer447X*, который отличается высокой активностью липопротеинлипазы, встречается у 20 % населения, создает низкий уровень триглицеридов и повышенный уровень липопротеинов высокой плотности, что обеспечивает низкий риск сердечно-сосудистых заболеваний. Однако в 50 % случаев в крови пациента обнаруживаются антитела к капсиду вируса, так как этот вирус широко распространен. Иммунологическая реакция является серьезной проблемой при использовании AAV-вектора. Решением данной проблемы будет иммуносупрессивная терапия циклоспорином и микофенолата мофетилем в период до 12 недель. При введении антитела одновременно вводили дексаметазон [14, 15].

Zolgensma (onasemnogene abeparvovec-xioi). Это первый препарат для лечения педиатрических пациентов со спинально-мышечной атрофией в возрасте до 2 лет, которая вызывается мутацией в гене *SMN1*, кодирующем белок, необходимый для функции нервных клеток, контролирующих сокращение мышц. Мутация препятствует производству функционального белка SMN. Без функционирования гена *SMN1*, дети теряют двигательные нейроны, отвечающие за функции мышц, такие как дыхание, глотание, речь и ходьба.

Генномодифицированный аденоассоциированный вирус, содержащий функциональную копию гена *SMN1*, доставляет нормальную копию гена *SMN1* в двигательные нейроны-мишени. Как только ген *SMN1* достигает клеток пациента, они начинают собственное производство белка SMN. Важно отметить, что трансген *SMN1* Золдженсма состоит из двухцепочечной ДНК, позволяющей не-

сти генетические инструкции для активации трансгена, чтобы производство нормального белка SMN было непрерывным и устойчивым. Заместительная генная терапия Золдженсма — это одноразовая инфузия, которая заменяет дефектный или отсутствующий ген *SMN1* функциональной копией, которая может создавать белок SMN и предотвращать потерю двигательных нейронов. Особенно перспективно использование препарата у детей, так как чем раньше начиналось лечение — тем лучше был его результат [16, 17]

Zyngtelo. Препарат получил условное разрешение от Европейской комиссии в 2019 г. и призван помогать людям, больным бета-талассемией, наследственным генетическим заболеванием, вызванным точечными мутациями гена *бета-глобина*, при которых нарушается синтез одной или обеих цепей бета-глобина. Извлеченные аферезом гемопоэтические стволовые клетки пациента трансдуцируются *ex vivo* путем лентивирусного переноса функциональных копий модифицированного гена *бета-глобина*. Затем клетки возвращаются в организм пациента, предварительно прошедшего процедуру миелоаблативного кондиционирования костного мозга бусульфаном. Исследователи рассчитывают расширить перечень показаний для применения этого препарата лечением серповидноклеточной анемии — генетической мутацией все того же гена *бета-глобина* [18].

Neovasculgen. Неоваскулген стал первым российским генно-терапевтическим препаратом, разработанным для лечения ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза. Он представляет собой высокоочищенную сверхскрученную форму плазмиды *pCMV-VEGF165*, кодирующую эндотелиальный фактор роста сосудов под контролем промотора. После внедрения плазмиды внутрь клеток происходит выработка эндотелиального фактора роста сосудов, что приводит к росту васкуляризации в области введения. Эффект препарата наблюдается при начальной стадии заболевания, когда морфофункциональные нарушения сосудов имеют обратимый характер [22].

Strimvelis. Препарат для терапии тяжелого комбинированного иммунодефицита, связанного с дефектом гена аденозиндезаминазы (ADA) — фермента, необходимого для поддержания лимфоцитов у детей. Стримвелис используется у пациентов, которых нельзя лечить с помощью трансплантации костного мозга, потому что у них нет подходящего донора. Препарат представляет собой клетки, полученные из собственного костного мозга пациента, называемые CD34⁺ (образующие лимфоциты), генетически модифицированные с помощью ретровирусного вектора, чтобы они содержали рабочий ген для синтеза ADA. После введения препарата пациенту, модифицированные клетки транспортируются в кровотоки к костному мозгу, где клетки CD34⁺ начинают расти и образуют нор-

мальные лимфоциты, которые могут продуцировать ADA. Эти лимфоциты повышают способность пациента бороться с инфекцией. Перед назначением Стримвелиса пациенты получают подготовительное лечение бусульфаном, чтобы избавиться от аномальных клеток костного мозга. Пациентам также вводят антигистаминную инъекцию непосредственно перед лечением, чтобы уменьшить риск аллергических реакций. Стримвелис можно использовать только для лечения того же пациента, чей костный мозг использовался для изготовления лекарства. Стримвелис нельзя использовать у пациентов с лейкемией (рак белых кровяных клеток) или миелодисплазией (тип расстройства костного мозга) или с такими заболеваниями в прошлом. Его нельзя использовать у пациентов с положительным тестом на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ, вирус, вызывающий СПИД) или некоторые другие инфекции, а также у пациентов, которые ранее проходили лечение генной терапией [23]. Более продвинутым, совершенным препаратом, который может заменить Стримвелис, станет продукт OTL-101b от Orchard Therapeutics. Данный препарат получил одобрение от FDA для применения именно в педиатрической практике для лечения орфанных заболеваний (Rare Pediatric Disease Designation) [24].

Zalmoxis (Nalotimagene carmaleucel). Препарат создан на основе Т-клеток, генетически модифицированных репликационно-дефектным ретровирусным вектором, кодирующим укороченную последовательность рецептора фактора роста нервов человека и последовательность гена тимидинкиназы вируса простого герпеса I типа, который применяется в качестве вспомогательной терапии при лечении пациентов с лейкемией или лимфомами после трансплантации для восстановления иммунной системы пациента.

Наиболее частым нежелательным явлением было возникновение инфекционных заболеваний [25].

ProSavin. Препарат предназначен для комбинированной с допаминергическими препаратами терапии болезни Паркинсона. Данный вид генной терапии основан на использовании аденоассоциированных вирусных векторов, посредством доставки генов, кодирующих нейротрофический фактор. Данные модификации осуществляют нейропротекцию нейронов допаминергических нервов и их проекций, усиление превращения L-допы в дофамин путем переноса гена фермента ароматической аминокислоты декарбоксилазы или модуляция выходов базальных ганглиев путем доставки декарбоксилазы глутаминовой кислоты к субталамическому ядру. Препарат показал практически отсутствие серьезных побочных реакций и высокую эффективность у пациентов в возрасте от 49 до 63 лет. Однако подозревается связь между применением препарата и возникшими через несколько

лет перитонитом и сердечно-сосудистыми патологиями [26, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генная терапия является относительно новым явлением в медицине, накоплено недостаточно данных, в том числе об отдаленных побочных эффектах геннотерапевтических препаратов, возникающих через годы после лечения. Опасность представляют как сами векторы и промотеры, например, при доставке через вирусные механизмы они могут быть онкогенными и могут вызывать пролиферацию в различных тканях, так и «цитокиновый шторм», требующий применения цитостатиков, иммуносупрессоров, таких как глюкокортикостероиды, увеличивающих общий риск для пациента [29].

Настороженность могут вызывать также вирусные и бактериальные векторы, используемые при генной терапии, обуславливающие нежелательные реакции, аналогичные таковым при вакцинации [30].

Генная терапия может сопровождаться развитием и непредсказуемых побочных эффектов, таких как лейкемия при лечении тяжелого наследственного иммунодефицита у детей [31].

В настоящее время крайне затруднительной является фармакологическая, в частности, фармакокинетическая характеристика геннотерапевтических препаратов. Традиционные фармакокинетические параметры (ADME), характеризующие всасывание, распределение, метаболизм и выведение, в случае продуктов генной терапии не могут быть использованы, поскольку они относятся к терапевтическому продукту. При этом безопасность и эффективность генной терапии в значительной степени зависит от методов доставки и свойств вектора. Очень часто неадекватная доза или неэффективная доставка в клетки-мишени приводят к искажению результатов клинических испытаний [32].

Геннотерапевтические препараты имеют очень узкий спектр показаний к применению, в связи с чем их можно отнести к ультраорфанным препаратам, что делает нецелесообразным их массовое производство и затрудняет масштабные фармакоэпидемиологические исследования [28, 33].

Кроме того, помимо побочных реакций и ограничений в применении в гериатрической и педиатрической практике, специалисты и ученые могут столкнуться и с этической стороной проблемы применения геннотерапевтических препаратов [34].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ураков А.Л., Гуревич К.Г., Сорокина Ю.А., и др. Взаимосвязь клинической эффективности сахароснижа-

- ющих препаратов, микробиоты кишечника, рациона питания и генотипа пациента при сахарном диабете 2-го типа // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16. – № 4. – С. 11–18. [Uraikov AL, Gurevich KG, Sorokina IA, et al. Relationship of clinical efficacy of glucose lowering agents, gut microbiota, diet, and patient's genotype in diabetes mellitus type 2. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2018;4(16):11-18. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/RCF16411-18>.
2. MIT NEWDIGS FoCUS Project. Existing gene therapy pipeline likely to yield dozens of approved products within five years. 2017.
 3. Государственная фармакопея Российской Федерации. ОФС 1.9.1.0001.18 Генотерапевтические лекарственные препараты и методы их анализа. Генотерапевтические лекарственные препараты. 2018. [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii. OFS1.9.1.0001.18 Genoterapevticheskie lekarstvennyye preparaty i metody ikh analiza. Genoterapevticheskie lekarstvennyye preparaty. 2018. (In Russ.)]
 4. Zhang WW, Li J, Li D, et al. The first approved gene therapy product for cancer Ad-p53 (Gendicine): 12 years in the clinic. *Hum Gene Ther*. 2018;29(2):160-179. <https://doi.org/10.1089/hum.2017.218>.
 5. Xia Y, Du Z, Wang X, Li X. Treatment of Uterine Sarcoma with rAd-p53 (Gendicine) Followed by Chemotherapy: Clinical Study of TP53 Gene Therapy. *Hum Gene Ther*. 2018;29(2):242-250. <https://doi.org/10.1089/hum.2017.206>.
 6. Li Y, Li B, Li CJ, Li LJ. Key points of basic theories and clinical practice in rAd-p53 (Gendicine™) gene therapy for solid malignant tumors. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(3):437-454. <https://doi.org/10.1517/14712598.2015.990882>.
 7. Liang M. Oncorine, the World First Oncolytic Virus Medicine and its Update in China. *Curr Cancer Drug Targets*. 2018;18(2):171-176. <https://doi.org/10.2174/1568009618666171129221503>
 8. Wie D, Xu J, Liu XY, et al. Fighting Cancer with Viruses: Oncolytic Virus Therapy in China. *Hum Gene Ther*. 2018;29(2):151-159. <https://doi.org/10.1089/hum.2017.212>.
 9. Gangi A, Zager JS. The safety of talimogene laherparepvec for the treatment of advanced melanoma. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(2):265-269. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1274729>.
 10. Naqash AR, Stroud G, Collichio FA, et al. Metastatic melanoma in a 95 years old patient responding to treatment with talimogene laherparepvec followed by nivolumab. *Acta Oncol*. 2017;56(10):1327-1330. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1324212>.
 11. Novartis.com [Internet]. Novartis submits application to FDA for Kymriah™ (tisagenlecleucel) in adult patients with r/r DLBCL, seeking second indication for first-ever FDA approved CAR-T therapy [updated 2017 Oct 31; cited 2019 Sep 27]. Available from: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-submits-application-fda-kymriah™-tisagenlecleucel-adult-patients-rr-dlbcl-seeking-second-indication-first-ever-fda-approved-car-t-therapy>.
 12. Ema.europa.eu [Internet]. Yescarta [updated 2018 Nov 23; cited 2019 Sep27]. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_en.pdf.
 13. FDA. Luxturna. Highlights of prescribing information. Spark Therapeutics; 2017.
 14. Аляутдин Р.Н., Романов Б.К., Переверзев А.П., и др. Алипоген типарвовек: долгая дорога к оценке отношения пользы и риска генетических препаратов // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2015. – № 1. – С. 31–34. [Alyautdin RN, Romanov BK, Pereverzev AP, et al. Alipogene tiparvovec: a long journey of risk-benefit ratio assessment of gene therapy products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2015;(1):31-34. (In Russ.)]
 15. Gaudet D, Stroes ES, Méthot J, et al. Long-Term Retrospective Analysis of Gene Therapy with Alipogene Tiparvovec and Its Effect on Lipoprotein Lipase Deficiency-Induced Pancreatitis. *Hum Gene Ther*. 2016;27(11):916-925. <https://doi.org/10.1089/hum.2015.158>.
 16. Zolgensma.com [Internet]. Important Safety Information [updated 2019 Jun; cited 2019 Sep27]. Available from: <https://www.zolgensma.com/>.
 17. Al-Zaidy SA, Mendell JR. From Clinical Trials to Clinical Practice: Practical Considerations for Gene Replacement Therapy in SMA Type 1. *Pediatr Neurol*. 2019;100:3-11. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.007>.
 18. «Зингтело»: генная терапия бета-талассемии. mosmedpreparaty.ru [интернет]. Доступно по: <https://mosmedpreparaty.ru/news/17297>. Ссылка активна на 07.08.2020. [“Zingtelo”: gennaya terapiya beta-talassemii. Mosmedpreparaty.ru [Internet]. (In Russ.)]
 19. Швальб А.В., Гавриленко А.В., Калинин Р.Е., и др. Эффективность и безопасность применения препарата «Неоваскулген» в комплексной терапии пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (IIB–III фаза клинических испытаний) // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2011. – Т. 6. – № 3. – С. 76–83. [Shvalb PG, Gavrilenko AV, Kalinin RE, et al. Efficacy and safety of application “Neovasculgen” in the complex treatment patients with chronic lower limb ischemia (IIB-III phase of clinical trials). *Cellular transplantology and tissue engineering*. 2011;6(3):76-83. (In Russ.)]
 20. Шабунин А.В., Кузнецов М.Р., Матвеев Д.В., и др. Комплексная оценка эффективности генно-терапевтического лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей // РМЖ. – 2019. – Т. 27. – № 2. – С. 21–25. [Shabunin AV, Kuznetsov MR, Matveev DV, et al. Comprehensive assessment of the effectiveness of gene therapy in patients with chronic ischemia of the lower limbs. *RMZh*. 2019;27(2):21-25. (In Russ.)]
 21. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Власенко О.Н., и др. Современные возможности лечения Хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей в амбулаторных условиях // Трудный пациент. – 2017. – Т. 15. – № 3. – С. 32–37. [Chervyakov YuV, Staroverov IN, Vlasenko ON, et al. Current Treat-

- ment Options for Chronic Obliterating Diseases of Lower Limb Arteries in an Outpatient Setting. *Trudnyy patsient*. 2017;3(15):32-37. (In Russ.)]
22. Деев Р.В. Генная терапия в России: три года опыта // Химия и жизнь — XXI век. — 2013. — № 12. — С. 26–29. [Deev RV. Gennaya terapiya v Rossii: tri goda opyta. *Khimiya i zhizn' XXI vek*. 2013;(12):26-29. (In Russ.)]
 23. Ema.europa.eu [Internet]. Strimvelis [updated 2017 Jul; cited 2019 Sep27]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/strimvelis>.
 24. B3cnewswire.com [Internet]. Orchard Therapeutics Announces That OTL-101 Has Received a Rare Paediatric Disease Designation [updated 2017 Jul; cited 2019 Sep27]. Available from: <https://www.b3cnewswire.com/201707241613/orchard-therapeutics-announces-that-otl-101-has-received-a-rare-paediatric-disease-designation.html>.
 25. Мельникова Е.В., Меркулова О. В., Чапленко А.А., и др. Мировой опыт регистрации и применения препаратов для генной терапии в клинической практике // Антибиотики и химиотерапия. — 2019. — Т. 64. — № 1–2. — С. 58–68. [Melnikova EV, Merkulova OV, Chaplenko AA, et al. International Practices of Registration and Use of Drugs for Gene Therapy in Clinical Practice. *Antibiotics and chemotherapy*. 2019;64(1-2):58-68. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24411/0235W2990W2019W100010>.
 26. Palfi S, Gurruchaga JM, Lepetit H, et al. Long-Term Follow-Up of a Phase I/II Study of ProSavin, a Lentiviral Vector Gene Therapy for Parkinson's Disease. *Hum Gene Ther Clin Dev*. 2018;29(3):148-155. <https://doi.org/10.1089/humc.2018.081>
 27. O'Connor DM, Boulis NM. Gene therapy for neurodegenerative diseases. *Trends Mol Med*. 2015;21(8):504-512. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2015.06.001>.
 28. Sinclair A, Islam S, Jones S. 171. Gene Therapy: An Overview of Approved and Pipeline Technologies. In: *CADTH Issues in Emerging Health Technologies*. Ottawa; 2016.
 29. Hampson G, Towse A, Pearson SD. Gene therapy: evidence, value and affordability in the US health care system. *J Comp Eff Res*. 2018;7(1):15-28. <https://doi.org/10.2217/cer-2017-0068>.
 30. Гуревич К.Г., Фесюн А.В., Свистунов О.П., и др. Скрытые вопросы Эффективности и безопасности пневмококковой вакцинации // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. — 2013. — Т. 12. — № 1. — С. 140–144. [Gurevich KG, Fesun AD, Svistunov OP, et al. Questions of efficacy and safety of pneumococcal vaccination. *System analysis and management in biomedical systems*. 2013;1(12):140-144. (In Russ.)]
 31. Howe SJ, Mansour MR, Schwarzwaelder K, et al. Insertional mutagenesis combined with acquired somatic mutations causes leukemogenesis following gene therapy of SCID-X1 patients. *J Clin Invest*. 2008;118(9):3143-3150. <https://doi.org/10.1172/JCI35798>.
 32. Ylä-Herttua S. The Pharmacology of Gene Therapy. *Mol Ther*. 2017;25(8):1731-1732. <https://doi.org/10.1016/j.yymthe.2017.07.007>.
 33. Ledley FD, McNamee LM, Uzdil V, Morgan IW. Why commercialization of gene therapy stalled; examining the life cycles of gene therapy technologies. *Gene Ther*. 2014;21(2):188-194. <https://doi.org/10.1038/gt.2013.72>.
 34. Fischer A. Gene Therapy: From Birth to Maturity Requires Commitment to Science and Ethics. *Hum Gene Ther*. 2017;28(11):958. <https://doi.org/10.1089/hum.2017.29053.afr>.

♦ Информация об авторах

Константин Георгиевич Гуревич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни — залог успешного развития», факультета педагогического образования в высшей медицинской школе. Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва. E-mail: kgurevich@mail.ru.

Юлия Андреевна Сорокина — канд. биол. наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии. ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород. E-mail: zwx@inbox.ru.

Александр Ливиевич Ураков — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии. ФГБОУ ВО «ИГМА», Ижевск. E-mail: urakoval@live.ru.

Дарья Михайловна Гаврилова — студент. ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород. E-mail: lovcovalubov@mail.ru.

Любовь Валерьевна Ловцова — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии. ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород. E-mail: lovcovalubov@mail.ru.

♦ Information about the authors

Konstantin G. Gurevich — Dr. Med. Sci., Professor, Head of the UNESCO Dept. of Health as a Life Style and Development, Faculty of Pedagogic Education in Medical School. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: kgurevich@mail.ru.

Yulya A. Sorokina — PhD, Assistant Professor, Dept. of General and Clinical Pharmacology. Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia. E-zwx@inbox.ru.

Alexander L. Urakov — Dr. Med. Sci., Professor and Head, Dept. of General and Clinical Pharmacology. Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russia. E-mail: urakoval@live.ru.

Darya M. Gavrilova — Student. Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhnii Novgorod, Russia. E-mail: lovcovalubov@mail.ru.

Lyubov V. Lovtsova — Dr. Med. Sci., Assistant Professor and Head, Dept. of General and Clinical Pharmacology. Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhnii Novgorod, Russia. E-mail: lovcovalubov@mail.ru.

♦ Информация об авторах

Ольга Владимировна Занозина — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород; заведующая отделением эндокринологии, ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко», Нижний Новгород. E-mail: zwx2@mail.ru.

♦ Information about the authors

Olga V. Zanozina — Dr. Med. Sci., Professor, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhnii Novgorod, Russia; Dr. Med. Sci., Professor, Dept. of Hospital Therapy, Head, Division of Endocrinology, Semashko Regional Clinical Hospital, Nizhnii Novgorod, Russia. E-mail: zwx2@mail.ru.