

С.А. Колпаков¹, Е.П. Колпакова¹, Е. Ю. Златник², Е.М. Непомнящая²,
И.А. Новикова², О.Г. Шульгина², А.Б. Сагакянц², Ю.С. Сидоренко²

Оценка противоопухолевой активности штаммов новой группы ротавирусов семейства *Reoviridae* на модели перевиваемой меланомы мышей

¹Федеральное бюджетное учреждение науки «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии»,

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Цель: изучение противоопухолевого действия ротавирусов группы К штаммов №228 и №100 в эксперименте на модели перевиваемой меланомы мышей.

Материалы и методы. Использовано 65 мышей C57Black/6 с перевиваемой меланомой B16/F10 и два штамма представителей семейства *Reoviridae*, характеризующихся как ротавирусы, не принадлежащие к известным группам, с рабочим названием «ротавирусы группы К (РВК)». Мышам вводили РВК в режимах «вакцинация» (до перевивки опухоли) и «лечение» (после формирования опухоли). Использовали два живых и два инактивированных штамма. РВК вводили мышам внутримышечно в виде 0,3 мл вирусосодержащей культуральной жидкости, содержащей не менее 5×10^9 вирионов каждого штамма в 1 мл; всего было выполнено 4 введения. Оценивали выживаемость мышей и морфологическую характеристику опухолей.

Результаты. При введении обоих штаммов показано выраженное повышение выживаемости мышей-опухоленосителей в 1,7–1,9 раз в 4 из 8 опытных группах по сравнению с контрольной. Режим «вакцинация» выявил преимущество перед режимом «лечение» по показателю выживаемости мышей. Морфологические изменения в опухоли при использовании обоих режимов были сходными и выражались в дистрофических изменениях опухолевых клеток, формировании обширных полей некроза, лейкоцитарной инфильтрации.

Обсуждение. Поскольку режим «вакцинация» с помощью РВК обеспечивает лучшие показатели выживаемости, а живые и инактивированные РВК продемонстрировали односторонний эффект, мы предполагаем его связь не столько с непосредственным онколитическим, сколько с иммуномодулирующим действием.

Заключение. Оба исследованных штамма ротавирусов группы К оказывают противоопухолевое действие на модели перевиваемой меланомы B16/F10 при применении в режиме «вакцинация».

Ключевые слова: перевиваемая меланома, онколитические вирусы, ротавирусы, вакцинация, выживаемость, морфология

Введение

Онколитическая виротерапия развивается в стране и в мире как перспективное направление лечения опухолей. Несмотря на ее длительную историю, интерес к ней не угасает [1-3] и развивается в направлении как поисков новых природных, так и конструирования методами генной инженерии штаммов вирусов, непатогенных для человека, избирательно поражающих опухолевые клетки и обладающих высокой онколитической активностью [4-6]. В настоящее время несколько препаратов на основе таких вирусов применяются в клинике или проходят различные фазы клинических испытаний [7, 8]. В частности, известны RIGVIR — живой, непатогенный, генетически немодифицированный энтеровирус ECHO-7 [9], Oncorine — генетически модифицированный аденовирус H101 [10], T-VEC — генетически модифицированный вирус простого герпеса I типа со встроенным геном GM-CSF [11], Reolysin на основе реовирусов [7]. Реовирусы у человека обычно не вызывают тяжелых заболеваний, несмотря на их связь с желудочно-кишечными и респираторными симптомами, протекающими без серьезных последствий. Попадание вируса в нормальные клетки активирует РНК-зависимую протеинкиназу R (PKR), тормозящую синтез белка и репликацию вируса в клетке-хозяине. Многие опухолевые клетки подавляют активацию PKR, вследствие действия онкогена Ras, что создает условия для репликации вируса в таких клетках. К представителям семейства *Reoviridae* относят-

ся также и ротавирусы, возбудители гастроэнтеритов. Согласно классификации, ротавирусы разделены на 7 групп — А, В, С, Д, Е, F, и G, антигенно не связанных друг с другом. Геном всех вирусов этого семейства представлен уникальной двунитчатой сегментированной РНК, разделяющейся при электрофорезе на сегменты, причём у реовирусов их 10, а у ротавирусов — 11 [12]. Кроме того, ротавирусы отличаются от всех остальных представителей семейства, потребностью в трипсине, без которого воспроизводство вирусного потомства невозможно [13].

В ходе предыдущей работы по адаптации и культивированию ротавирусов человека [14] нами были выделены и успешно размножены из фекальных суспензий больных кишечными инфекциями детей атипичные ротавирусы. Они не имели антигенных связей с ротавирусами групп А, В, и С; электрофорез РНК показал, что их нельзя отнести ни к одной из известных групп, а также что их гены по массе и характеру распределения сегментов отличаются как от генов ротавируса группы А, так и от реовирусов [15]. При этом электронно-микроскопическая картина типична для ротавирусов (рис. 1).

Они получили рабочее название — ротавирусы группы К (РВК). После многократных пассажей на перевиваемой культуре СПЭВ их патогенность была утрачена. Из 20 штаммов РВК человека два (№228 и №100) отличались тем, что не требовали для своего роста трипсина; у них же было показано онкопротекторное и онколитическое действие на модели карциномы Герена крыс [16].

Целью работы является изучение противоопухолевого действия ротавирусов группы К штаммов №228 и №100 в эксперименте на модели перевиваемой меланомы мышей.

Материал и методы

РВК выделены из фекальных экстрактов детей, больных ротавирусной инфекцией, старшим научным сотрудником Ростовского НИИ микробиологии и паразитологии к.м.н. С.А. Колпаковым [17]. Использовали два штамма (№228 и №100), которые культивировали на монослое клеток СПЭВ (клеток почки эмбриона свиньи) в среде 199 с добавлением 10% сыворотки крупного рогатого скота. Перед заражением клетки три раза промывали раствором Хенкса и наслаивали вирусосодержащую жидкость. После 5-минутного контакта восстанавливали первоначальный объём питательной средой без сыворотки и оставляли в термостате при 37°C. Каждый пассаж контролировали на наличие РВК методом электронной микроскопии на микроскопе УМВ-100К при инструментальном увеличении 65000-85000. Препараты контрастировали 1% раствором уранилацетата. Количество вирионов РВК через 24 часа в поддерживающей среде составляло не менее 5×10^9 в 1 мл. Оба штамма использовали для экспериментов в живом и инактивированном с помощью ультрафиолетового облучения виде; последний вариант вызывает гибель вирусов с сохранением их антигенной структуры.

Перевиваемую опухоль меланому В16/F10 мышей, полученную из банка опухолевых материалов лаборатории комбинированной терапии опухолей Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей «РОИЦ им. Н.Н. Блохина», поддерживали путем перевивки по общепринятым методам на мышах линии C57Black/6. Эксперимент ставили на мышах-самках линии C57Black/6 массой 16–18 г ($n=65$) с перевиваемой меланомой В16/F10 (4-й пассаж), у которых изучали выживаемость и морфологические характеристики опухоли при введении РВК в различных вариантах.

Животных содержали по 10 особей в одной клетке при естественном световом режиме, на стандартном гранулированном корме, при свободном доступе к воде в стандартных условиях вивария. Правовые и этические нормы содержания и использования животных соблюдались в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных за № 755 от 12.08.1977 г.» и «Guidelines for the welfare and use of animals in cancer research British Journal of Cancer (2010) 102»

Меланому В16/F10 трансплантировали подкожно в область правой лопатки в количестве 4×10^6 живых опухолевых клеток, разведенных в 0,5 мл стерильного физиологического раствора. Изучение действия штаммов №228 и № 100 в режиме «вакцинация» проводили следующим образом: за 1 мес. до перевивки меланомы В16/F10 мышам еженедельно внутримышечно вводили по 0,3 мл вирусосодержащей культуральной жидкости, содержащей не менее 2×10^9 вирионов каждого штамма в 1мл. Всего было выполнено 4 введения. Действие тех же штаммов в режиме «лечение» оценивали следующим образом: через 7 дней после инокуляции клеток меланомы, когда устанавливали отчетливые признаки роста опухоли, мышам-опухоленосителям внутримышечно вводили по 0,3 мл вирусосодержащей культуральной жидкости, содержащей не менее 2×10^9 вирионов каждого штамма в 1мл; выполняли по 4 введения РВК. Для каждого штамма в каждом режиме использовали живые и инактивированные РВК; контрольная группа получала физиологический раствор. Группы мышей представлены в таблице; в каждой группе было по 7 животных.

Наблюдение за животными проводили ежедневно; при развитии у них терминального состояния по 2 мыши из каждой группы подвергали эвтаназии путем декапитации для морфологического изучения опухолей и легких, которое проводили общепринятыми методами обработки биологического материала. Микроскопическое исследование осуществляли на свето-оптическом уровне. Для оставшихся животных (по 5 в каждой группе) учитывали сроки гибели.

Для статистической обработки результатов использовали программу Statistica 13.0. Рассчитывали показатели продолжительности жизни, которые представляли в виде центральной тенденции медианы (Me) и интерквартильного размаха — 25 и 75 процентиля (Me [LQ; UQ]). Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна Уитни. Оценку общей 30-дневной выживаемости мышей-опухоленосителей выполняли по Каплану-Мейеру. На рис. 2 приведен log-rank test, который в случае статистически достоверных различий не превышает 0,05.

Результаты

Результаты определения продолжительности жизни мышей-опухоленосителей, получавших 2 штамма РВК (№228 и №100) в двух режимах («вакцинация» и «лечение»), а также в живом и инактивированном состоянии, представлены в табл.

Таблица. Продолжительность жизни мышей различных групп с меланомой В16/F10 при введении ротавирусов группы К

Группа мышей		Режим	Штамм РВК		Продолжительность жизни после перевивки (дни), Me (LQ UQ)	p
Опытные	1	вакцинация	№228	I	25 (25; 28)	0,0079*
	2			II	26 (25; 28)	0,0079*
	3		№100	I	25 (24; 30)	0,032*
	4			II	26 (25; 30)	0,0079*
	5	лечение	№228	I	25 (13; 25)	0,22
	6			II	24 (20; 25)	0,095
	7		№100	I	23 (23; 24)	0,056
	8			II	22 (21; 28)	0,151
Контроль		-	-	-	14 (10; 22)	-

Примечание. I — живой штамм РВК; II — инактивированный штамм РВК; * — статистически достоверные отличия от контрольной группы

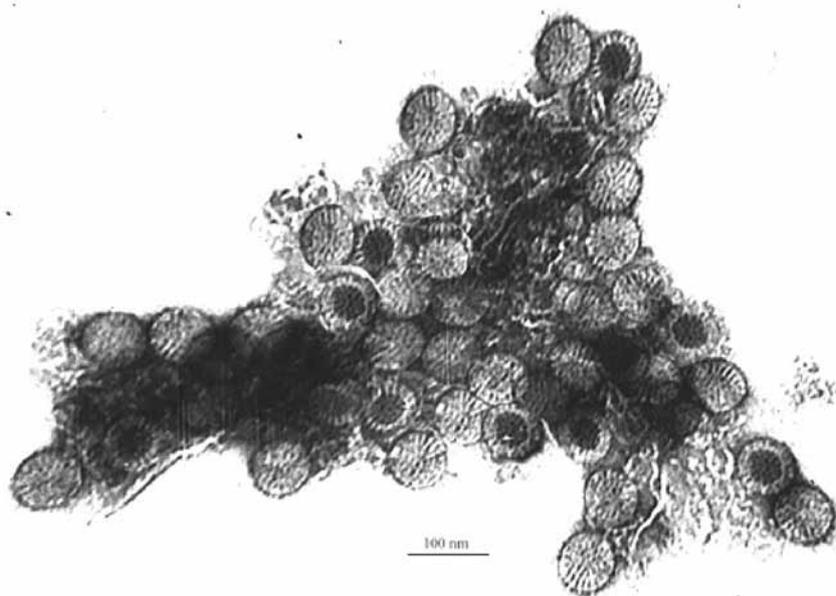


Рис. 1. Электронномикроскопическая фотография: культуральные ротавирусы человека группы К (РВК). Негативное контрастирование. Ув. 150 000. Препарат Колпакова С.А.

Как видно из табл., продолжительность жизни всех групп мышей, получавших РВК обоих штаммов в режиме «вакцинация», статистически достоверно превышает показатель контрольной группы. При введении РВК в режиме «лечение» отличия от контроля были статистически недостоверны.

Как видно из рис. 2А, показатели выживаемости в течение 30 дней после перевивки опухоли при применении живого и инактивированного штамма №100 в режиме «вакцинация», не имеют различий между собой и при этом оба статистически значимо выше контроля. Введение в режиме «лечение» не показало статистически значимых различий (рис. 2Б), хотя две мыши, получавшие инактивированный штамм, пережили всех животных, которым вводили живой штамм. Действие штамма №228 было в целом сходным с описанным для №100.

Результаты морфологического исследования опухолей мышей, получавших введение РВК до перевивки, выявили фрагментирование и сокращение площади опухоли, обширные очаги некроза, лейкоцитарной инфильтрации, небольшие поля опухолевых клеток, местами с признаками дистрофических изменений и цитопатического действия (рис. 3А). При применении РВК в режиме «лечение» также отмечены признаки их разрушительного действия на меланому: клетки опухоли мелкие с дистрофическими изменениями, в опухоли обширные очаги некроза, мелкие петрификаты, очаговые кровоизлияния, очаговая лейкоцитарная инфильтрация. В меланоме контрольных мышей наблюдалась типичная структура злокачественной меланоцитарной опухоли (рис. 3Б).

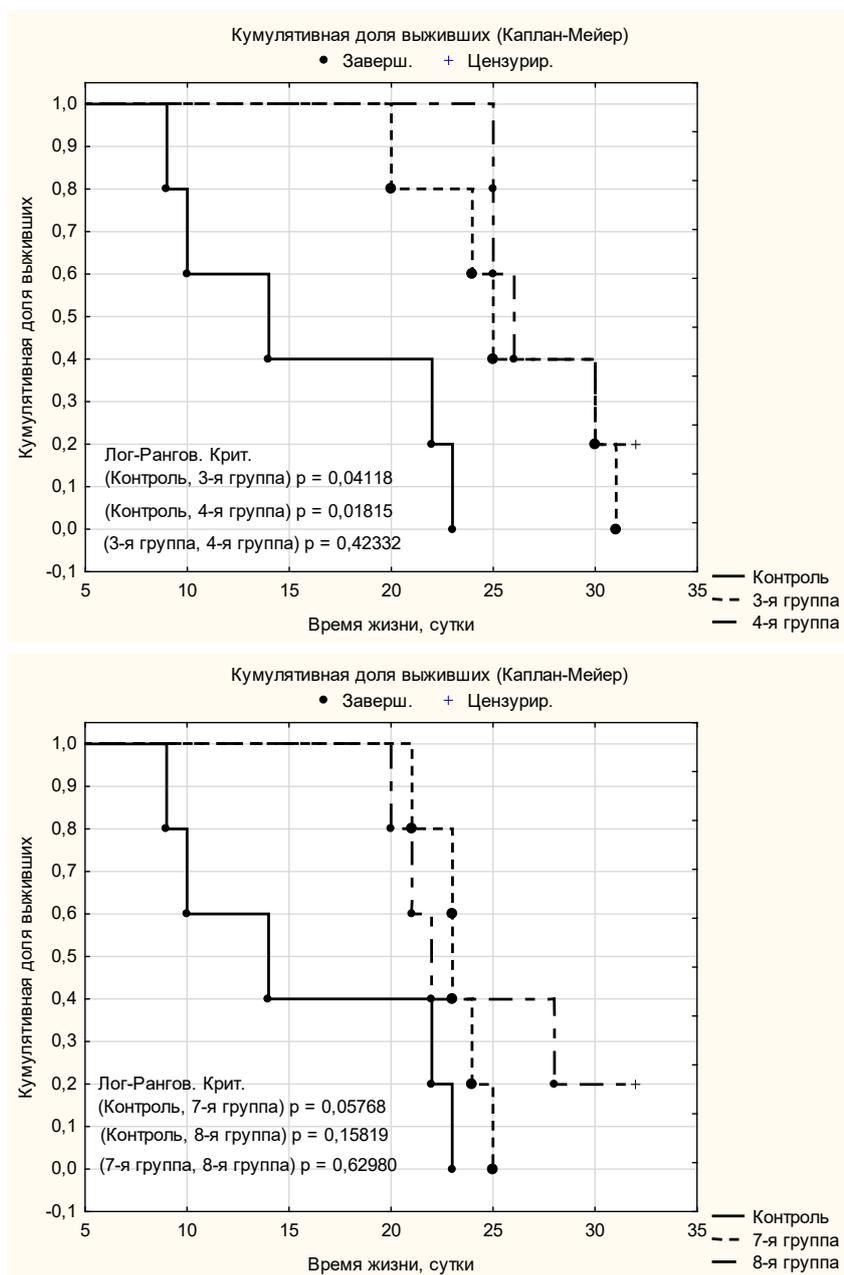


Рис. 2. Выживаемость мышей, получавших живой и инактивированный штамм №100:
 А - в режиме «вакцинация», Б - в режиме «лечение»

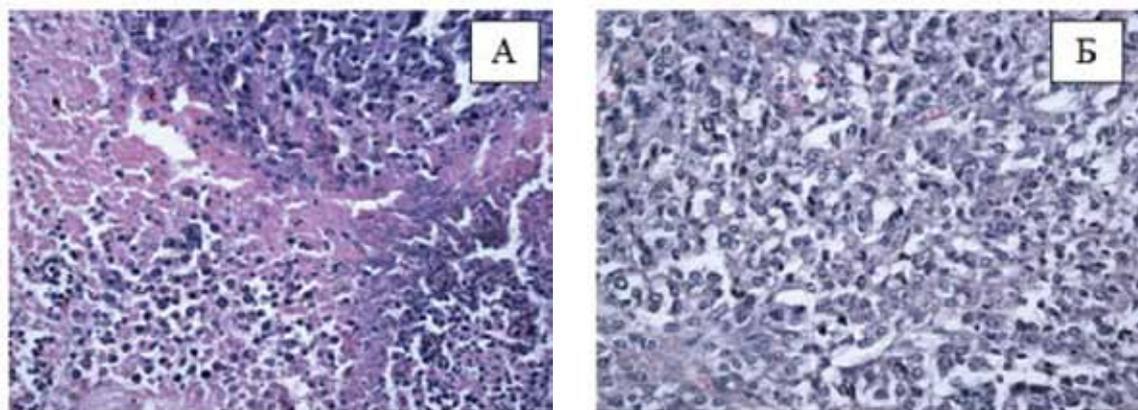


Рис. 3. Морфологическая картина мышиной меланомы B16/F10; х400, гематоксилин-эозин
 А – группа 1. Введение живого штамма РВК №228 в режиме «вакцинация». Дистрофические изменения в цитоплазме и ядрах опухолевых клеток; обширные очаги некроза; лейкоцитарная инфильтрация
 Б – контрольная группа. Типичное строение опухоли, эпителиоидноподобные клетки, плотное расположение

Обсуждение результатов

Полученные результаты продемонстрировали значительную противоопухолевую активность обоих штаммов РВК. Из 8 опытных групп мышей, которым их вводили в двух режимах (до перевивки опухоли — «вакцинация» и после перевивки — «лечение»), в 4 выявлено статистически достоверное повышение продолжительности жизни мышей (в 1,7–1,9 раз) по сравнению с контролем, причем это были группы, получавшие РВК в режиме «вакцинация». Сопоставление опытных групп между собой и с контролем по показателю общей 30-дневной выживаемости после перевивки также продемонстрировало преимущество режима «вакцинация» перед режимом «лечение». Одностороннее действие живых и инактивированных штаммов РВК позволяет предположить значительную роль иммуностимулирующего механизма в полученном эффекте, возможно, преобладающего над прямым онколитическим.

В литературе, хотя термин «онколитическое действие», изначально подразумевавший непосредственное разрушение опухолевых клеток под влиянием вирусов, как это наблюдается в культурах, и продолжает использоваться, по мере изучения его механизмов все более важное значение придается реализации противоопухолевого эффекта, опосредованного через иммунную систему [18, 19]. Существенными механизмами действия онколитических вирусов считаются индукция не только апоптоза и некроза в опухолевых клетках, но прежде всего иммуногенной клеточной гибели [20–22] с образованием неоантигенов и развития ответа на них по типу ответа на РAMP и DAMP [23], а также аутофагии [24]. Формирующийся иммунный ответ направлен не только на антигены вирусов, но и на стимуляцию противоопухолевой активности цитотоксического звена Т-клеточного иммунитета [25], что описано, в частности, при раке предстательной железы. Такие механизмы, по-видимому, присутствуют и у изученных нами штаммов ротавирусов группы К, поскольку при введении их в режиме «вакцинация» они способствовали появлению в опухолях морфологических изменений, сходных с развивающимися в опухолях животных, получавших вирусы в режиме «лечение». Близкий эффект, полученный при введении инактивированных и живых вирусов, также, на наш взгляд, свидетельствует о не меньшей значимости опосредованного через иммунную систему противоопухолевого действия, чем прямого.

Заключение

Введение обоих штаммов ротавирусов группы К вызывает повышение продолжительности

жизни мышей-опухоленосителей с меланомой B16/F10, наряду с развитием морфологических признаков ее разрушения, причем штаммы проявляют активность как в живом, так и в инактивированном состоянии с преимуществом режима «вакцинация» перед режимом «лечение» по показателю выживаемости. Предположительно ведущую роль в достижении эффекта играет иммуностимуляция.

Финансирование

Данная работа выполнена в рамках Госзадания «Разработка и применение новых методов клеточных технологий для иммунотерапии опухолей».

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Woller N., Gürlevik E., Ureche C-I. et al. Oncolytic viruses as anticancer vaccines. *Front. Oncol.* 2014;4:188. doi: 10.3389/fonc.2014.00188.
2. Bartlett D.L., Liu Z., Sathiaiah M. et al. Oncolytic viruses as therapeutic cancer vaccines. *Mol. Cancer.* 2013;12:103. doi:10.1186/1476-4598-12-103.
3. Schirmacher V. Fifty years of clinical application of Newcastle disease virus: time to celebrate. *Biomedicines.* 2016;4(3):16.
4. Breitbach C.J., Lichty B.D., Bell J.C. Oncolytic viruses: therapeutics with an identity crisis. *EBioMedicine.* 2016;9:31–6.
5. Ситковская А.О., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Кит О.И. Вирус болезни Ньюкасла и иммунитет — эффективный альянс в борьбе против рака (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал.* 2018;6(6):105–113. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-105-113 [Sitkovskaya A.O., Zlatnik E.YU., Novikova I.A., Kit O.I. Newcastle disease virus and the immune system — an effective Alliance in the fight against cancer (review of literature). *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2018;6(6):105–113. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-105-113 (In Russ.)].
6. Шурыгина А.-П.С., Карташев А.В., Кованько Е.Г. и др. Онколитический потенциал рекомбинантных векторов вируса гриппа А на модели злокачественной глиомы *in vivo*. *Вопросы Онкологии.* 2016;62(1):138–45 [Shurygina A.-P.S., Kartashev A.V., Kovan'ko E.G. et al. Oncolytic potential of recombinant vectors of influenza A virus on the model of malignant glioma *in vivo*. *Voprosy Onkologii.* 2016;62(1):138–45 (In Russ.)].
7. Eissa I., Bustos-Villalobos I., Ichinose T. et al. The Current Status and Future Prospects of Oncolytic Viruses in Clinical Trials against Melanoma, Glioma, Pancreatic, and Breast Cancers. *Cancers.* 2018;10(10):356.
8. Wang B., Song L., Ma D. et al. Progress in Newcastle disease virus against tumor. *Chinese journal of biotechnology.* 2018;34(9):1432–41.
9. Alberts P., Olmane E., Brokane L. et al. Long term treatment with the oncolytic ECHO-7 virus Rignvir of a melanoma stage IV M1c patient, a small cell lung cancer stage

- IIIa patient, and a histiocytic sarcoma stage IV patient three case reports. *Apmis*. 2016;34(10):896-904.
10. Garber K. China approves world's first oncolytic virus therapy for cancer treatment. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(5):298-300.
 11. Kaufman H.L., Bines S.D. OPTIM trial: a Phase III trial of an oncolytic herpes virus encoding GM-CSF for unresectable stage III or IV melanoma. *Future Oncol*. 2010;6:941-9. doi:10.2217/fon.10.66.
 12. Kalica A.R., Sereno M.M., Wyatt R.C. et al. Comparison of human and animal rotavirus strains by gel electrophoresis of viral RNA. *Virology*. 1978;87:247-55.
 13. Almeida J.D., Hall T., Banatwola J.E. et al. The effect of trypsin on the growth of rotavirus. *J. Gen. Virol*. 1978;40:213-9.
 14. Колпаков С.А., Колпакова Е.П. Адаптация штаммов ротавируса человека группы А к репродукции на перевиваемых культурах клеток. *Вопросы вирусологии*. 2017;62(3):38-43 [Kolpakov S.A., Kolpakova E.P. Adaptation of human rotavirus strains of group A to reproduction on transplanted cell cultures. *Voprosyvirusologii*. 2017;62(3):38-43 (In Russ.)].
 15. Колпаков С.А., Колпакова Е.П. Новая группа ротавирусов человека семейства Reoviridae. Живые и биокосные системы. 2014;10 [Kolpakov S.A., Kolpakova E.P. A new group of human rotaviruses of the family Reoviridae. *Zhivyeibiosistemy*. 2014;10 (In Russ.)].
 16. Златник Е.Ю., Ситковская А.О., Шульгина О.Г. и др. Влияние вируса болезни Ньюкасла на показатели клеточного иммунитета крыс-опухоленосителей (экспериментальное исследование). *Современные проблемы науки и образования*. 2018;4:240 [Zlatnik E.YU., Sitkovskaya A.O., Shul'gina O.G. et al. The influence of the virus of Newcastle disease on the indicators of cellular immunity of rats, tumours (pilot study). *Sovremennyyeproblemy nauki i obrazovaniya*. 2018;4:240 (In Russ.)].
 17. Колпаков С.А., Колпакова Е.П. Неклассифицированные вирусы человека семейства Reoviridae // Сб. конф. Актуальные вопросы диагностики и профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний на юге России. Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. 2016:243-7 [Kolpakov S.A., Kolpakova E.P. Unclassified human viruses of the Reoviridae family // Sb. konf. Aktual'nyevoprosy diagnostiki i profilaktiki infektsionnyh i parazitarnykh zabolevaniy na yuge Rossii. Materialy mezhhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. 2016:243-7 (In Russ.)].
 18. Workenhe S.T., Mossman K.L. Oncolytic virotherapy and immunogenic cancer cell death: sharpening the sword for improved cancer treatment strategies. *Mol Ther*. 2014;22:251-6. doi:10.1038/mt.2013.220.
 19. Guo Z.S., Liu Z., Bartlett D.L. Oncolytic immunotherapy: dying the right way is a key to eliciting potent antitumor immunity. *Front Oncol*. 2014;4:74. doi:10.3389/fonc.2014.00074.
 20. Kroemer G., Galluzzi L., Kepp O., Zitvogel L. Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:51-72. doi:10.1146/annurev-immunol-032712-100008.
 21. Garg A.D., Krysko D.V., Verfaillie T. et al. A novel pathway combining calreticulin exposure and ATP secretion in immunogenic cancer cell death. *EMBO J*. 2012;31:1062-79. doi:10.1038/emboj.2011.497.
 22. Kepp O., Menger L., Vacchelli E. et al. Crosstalk between ER stress and immunogenic cell death. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2013;24:311-8. doi:10.1016/j.cytogfr.2013.05.001.
 23. Tang D., Kang R., Coyne C.B. et al. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev*. 2012;249:158-75. doi:10.1111/j.1600-065X.2012.01146.x.
 24. Meng C., Zhou Z., Jiang K. et al. Newcastle disease virus triggers autophagy in U251 glioma cells to enhance virus replication. *Arch Virol*. 2012;157:1011-8. doi:10.1007/s00705-012-1270-6.
 25. Bridle B.W., Clouthier D., Zhang L. Oncolytic vesicular stomatitis virus quantitatively and qualitatively improves primary CD8 T-cell responses to anticancer vaccines. *Oncoimmunology*. 2013;2:e26013. doi:10.4161/onci.26013.

Поступила в редакцию 05.06.2019 г.

*S.A. Kolpakov¹, E.P. Kolpakova¹, E.Yu. Zlatnik²,
E.M. Nepomnyashchaya², I.A. Novikova²,
O.G. Shulgina², A.B. Sagakyants², Yu.S. Sidorenko²*

Evaluation of antitumor activity in strains of a new rotavirus group in Reoviridae family on a model of transplantable murine melanoma

¹Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology,

²Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia», Rostov-on-Don

The purpose was to study antitumor effects of the group K rotaviruses strains No. 228 and No. 100 in the experiment on a model of transplantable murine melanoma.

Material and methods. The study included 65 C57Black/6 mice with transplantable B16/F10 melanoma and two strains of the Reoviridae family members characterized as rotaviruses, not belonging to the known groups, with the working title "group K rotaviruses (RVK)". Animals received RVK in "vaccination" (before tumor transplantation) and "treatment" (after tumor formation) modes. Live and inactivated strains were used. RVK were administered intramuscularly as 0.3 ml of virus-containing culture fluid with at least 5x10⁹ viral particles per 1 ml, with a total of 4 injections. Life span of mice and morphological characteristics of tumors were evaluated.

Results. Injections of both strains increased the survival of tumor-bearing mice by 1.7-1.9 times in 4 of 8 experimental groups, compared to controls. The modes of RVK administration showed some differences: the survival was longer in mice with the "vaccination" mode compared to the "treatment" mode. Morphological changes in tumors were similar after application of both modes and included dystrophic changes of tumor cells, formation of extensive necrosis areas, and leukocyte infiltration.

Discussion. Live and inactivated RVK had unidirectional effects implying its association with immunomodulatory action rather than with a direct lytic effect on the tumor.

Conclusions. Both studied strains of rotaviruses in the group K had antitumor effect in the model of transplantable B16/F10 murine melanoma in the «vaccination» mode.

Key words: transplantable melanoma, oncolytic viruses, rotaviruses, vaccination, life span, morphology