

А.Л. Воронцова
Ю.И. Кудрявец

Институт
экспериментальной
патологии, онкологии и
радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН
Украины, Киев, Украина

Ключевые слова:

злокачественные
новообразования,
метастазирование,
интерферон,
противоопухолевая
резистентность, апоптоз.

ИНТЕРФЕРОН КАК ВАЖНЫЙ ЭЛЕМЕНТ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Резюме. Представлены данные экспериментальных и клинических исследований, обосновывающих целесообразность использования интерферона-альфа (ИФН) в качестве элемента оптимизации комплексного лечения, направленного на снижение метастатического риска и повышение качества жизни онкологических больных. Анализируются как традиционные механизмы противоопухолевого действия ИФН (антипролиферативное, иммуномодулирующее), так и менее известные. Рассматриваются, в частности, такие эффекты ИФН, как подавление экспрессии онкогенов и активация генов — супрессоров опухолевого роста, конкурентные взаимоотношения с факторами роста — промоторами пролиферации опухолевых клеток, антиангиогенное действие ИФН. Приводятся сведения об участии ИФН в апоптотических процессах, развивающихся в опухолевых клетках при химиолучевом лечении. Обсуждается антитоксический эффект ИФН и анализируется участие ИФН в предотвращении метастатического всплеска, обусловленного хирургическим стрессом. На основании данных экспериментальных и клинических исследований выносятся на обсуждение некоторые рекомендации по применению ИФН при онкопатологии.

В настоящее время лечение онкологических больных неразрывно связано с хирургическим вмешательством в комплексе с химиолучевой терапией. К сожалению, применение цитостатических препаратов любой природы — синтетических, полусинтетических, природных — нередко ограничено вследствие их высокой токсичности и недостаточной избирательности. В связи с этим проблема поиска дополнительных методов лечения, способных подавить рост и распространение злокачественных опухолей, устранить последствия традиционной полихимиотерапии, достичь у больного состояния стабильной и, по возможности, максимально длительной ремиссии, является чрезвычайно актуальной. Поиск таких лекарственных средств должен быть направлен не только на уничтожение популяции опухолевых клеток, но и на восстановление противоопухолевой резистентности организма [4, 9].

С учетом вышеизложенного внимание исследователей привлек интерферон (ИФН)¹, открытый в 1957 г. Isaacs и Lindenmann [23], как естественный клеточный фактор противовирусной защиты. Впервые установленное нами антиканцерогенное действие ИФН [3] положило начало исследованиям об участии последнего в формировании противоопухолевой резистентности орга-

низма [4]. С учетом современных данных [4–7, 20] о роли ИФН в канцерогенезе не исключено, что ингибирующее действие этого цитокина на этапе инициации опухолевого процесса обусловлено его участием в регуляции экспрессии онкогенов и других участков генома, ответственных за злокачественную трансформацию клеток [20, 25]. В исследованиях, в частности, показано, что ИФН не только тормозит формирование трансформированного фенотипа клеток, индуцированного онкогенами *ras*, *mos* и др., но и способствует его реверсии к нормальному фенотипу [25, 26]. Эти и другие данные свидетельствуют о причастности ИФН в регуляции экспрессии клеточных генов (в том числе и онкогенов), что может играть решающую роль на этапе инициации канцерогенеза. На этапе прогрессирования злокачественного роста более важную роль играют, по-видимому, другие эффекты ИФН (рисунок), каждый из которых вносит свой вклад в процесс формирования противоопухолевой резистентности организма. В современной литературе представлен огромный материал, свидетельствующий о способности ИФН избирательно подавлять деление опухолевых клеток. В настоящее время установлено, что многие из ИФН-индуцированных клеточных генов относятся к категории генов — супрессоров

¹ В настоящее время известны 5 основных субтипов ИФН: альфа, бета, гамма, омега и тау. Поскольку наиболее широкое клиническое применение на сегодня получил альфа-ИФН, далее под этим сокращением будет подразумеваться именно этот субтип ИФН.

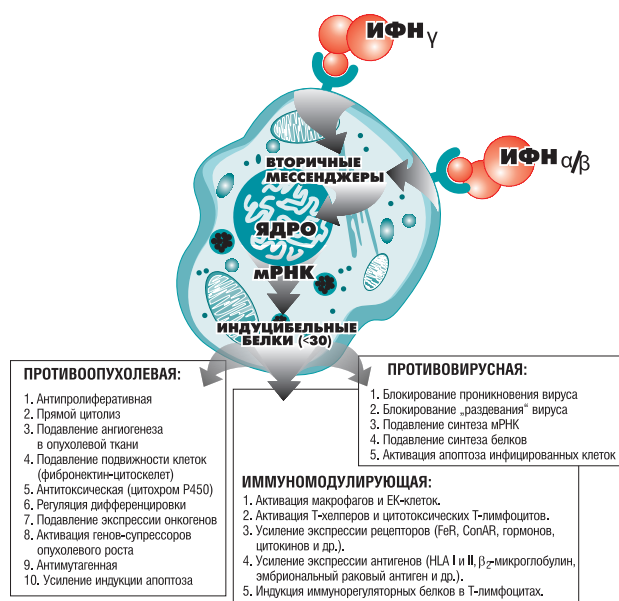


Рисунок. Спектр активностей ИФН, определяющих его противовирусное и противоопухолевое действие

опухолевого роста [27]. Показано также, что антипролиферативное действие ИФН зависит от чувствительности к нему определенных клеток, стадии их дифференцировки, экспрессии рецепторов к ИФН на их мембране и т.д. [20]. Важным аспектом антипролиферативного действия ИФН является его антивирусная активность в отношении опухолеассоциированных вирусов, способных прямо (через индукцию в опухолевых клетках факторов роста или их рецепторов) или косвенно (через механизмы иммуносупрессии) стимулировать пролиферацию опухолевых клеток. Все это позволяет отнести ИФН к негативным ростовым факторам, играющим ингибирующую роль в процессе регуляции деления клеток [2, 10, 20, 25]. Следует подчеркнуть, что ростингибирующее действие ИФН распространяется на трансформированные клетки и слабо проявляется по отношению к нормальным клеткам. В наших исследованиях, в частности, было установлено, что ИФН в дозах, подавляющих пролиферацию трансформированных клеток в культуре (от 5 до 2000 ед./мл), практически не влияет на деление нормальных фибробластов В1 [4, 12]. Указанный феномен вызывает несомненный интерес к ИФН как к противоопухолевому цитокину, который может быть использован (и используется) в лечении онкологических больных. С этой точки зрения особое внимание исследователей привлекают и иммуномодулирующие эффекты ИФН. И хотя эффекторные цитолитические механизмы иммунной системы нередко оказываются несостоятельными в распознавании и элиминации опухолевых клеток в силу огромной фенотипической диверсификации последних, ИФН способен «обойти» это препятствие: ограничивая генетическую нестабильность в популяции опухолевых клеток, он тем самым препятствует процессу фенотипи-

ческой диверсификации последних, а следовательно, процессу формирования и селекции клеток с высоким метастатическим потенциалом и способностью уклоняться от иммунного надзора и повреждающего действия других факторов [2, 10, 21, 25]. Если при этом учесть широко известную способность ИФН повышать активность макрофагов (МФ) и естественных киллерных клеток (ЕКК) — основных эффекторов противоопухолевого иммунного надзора [1], то становится очевидным, что использование ИФН в качестве средства дополнительной противоопухолевой терапии, безусловно, оправдано.

Чрезвычайно интересный аспект проблемы целесообразности использования ИФН в онкологической практике связан с его антиметастатическими эффектами. Еще в середине 80-х годов в ряде экспериментальных модельных систем нами было установлено, что ИФН подавляет метастатический процесс, особенно на ранних стадиях его развития [7]. В последующие годы было показано, что ИФН подавляет метастазирование в условиях хирургического удаления первичной опухоли и повышает антиметастатическую эффективность полихимиотерапии при сочетанном применении с цитостатическими препаратами [6].

Обсуждая возможные механизмы антиметастатических эффектов ИФН в свете данных литературы и собственных экспериментальных наблюдений, можно сделать вывод, что они носят как иммунологический, так и неиммунологический характер. Среди иммунологических механизмов доминирует способность ИФН стимулировать цитолитическую активность МФ, ЕКК и Т-лимфоцитов. Именно эти компоненты антиметастатического иммунного надзора существенно нарушены не только в период прогрессивного роста опухоли, но и в ближайший послеоперационный период. Следует при этом заметить, что стрессорное воздействие хирургического вмешательства может повышать метастатический риск не только за счет подавления активности иммунных эффекторных клеток, но и за счет увеличения продукции медиаторов воспаления, таких, например, как фактор некроза опухолей, повышающий в ряде случаев метастатический потенциал опухолевых клеток [11]. ИФН в этих условиях может играть роль своеобразного естественного протектора от негативных последствий хирургического стресса. Эффективность применения ИФН в предоперационный период может быть обусловлена и индукцией этим цитокином эндогенных факторов с антиметастатической активностью [33], и иммунорегуляторных факторов, определяющих уровень антиметастатической резистентности организма [8]. К сожалению, несмотря на широкое клиническое применение ИФН, эти аспекты его антиметастатической активности остаются практически нераскрытыми, обусловли-

вая определенный разрыв между теоретическими знаниями об ИФН и его клиническим использованием: не существует общепризнанных схем обязательной предоперационной интерферонотерапии, хотя целесообразность последней экспериментально доказана нами и другими исследователями уже более 10 лет назад [29, 31].

Важным элементом иммуноопосредованных эффектов ИФН является повышение распознавания опухолевых клеток соответствующими иммунными эффекторами, которое происходит благодаря активации цитокином поверхностных рецепторов и антигенов на мембране клеток-мишеней [2, 25].

Рассматривая неиммунологические механизмы противоопухолевых и антиметастатических эффектов ИФН, следует прежде всего отметить его роль как негативного фактора роста [22]. Проведенные нами клинико-экспериментальные исследования, в частности, показали, что включение ИФН (лаферона) в комплексные схемы лечения больных раком легкого, яичника, злокачественной меланомой кожи, увеальной меланомой сопровождается накоплением в их крови ингибиторов клеточной пролиферации, выявляемых при анализе кинетики роста лимфобластоидных клеток (ЛСК) [5]. Указанный феномен скорее всего обусловлен не самим ИФН, а стимулированной им продукцией ряда ингибиторов клеточной пролиферации и/или подавлением продукции позитивных факторов роста [22]. Указанное предположение подтверждается и данными наших исследований, показавших, что лечение больных саркомой Капоши с помощью ИФН приводит к существенному угнетению накопления у них в крови трансформирующих факторов роста (ТФР), усиливающих деление опухолевых клеток; характерной при этом была четкая корреляция между положительным эффектом ИФН-терапии и снижением уровня ТФР в крови больных [12].

Обсуждая возможные механизмы антиметастатического действия ИФН, следует рассмотреть не только традиционные (антипролиферативный, иммуномодулирующий, антимутагенный), но и нетрадиционные и малоизученные эффекты этого цитокина. Речь идет о взаимосвязи ИФН с апоптозом (генетически программируемой клеточной смертью), привлекающим в последние годы пристальное внимание онкологов.

Действительно, попытки индуцировать апоптоз в опухолевых клетках, находящихся в циркуляторном русле, то есть на самом раннем этапе метастатического процесса, можно рассматривать как наиболее перспективную терапевтическую стратегию для предупреждения метастазирования. Такая стратегия выглядит тем более реальной, что в кровотоке присутствует значительно больший спектр апоптотических стимулов, чем в солидной опухоли, и такие факторы, как ИФН, могут модулировать взаимодействие этих стимулов с опу-

холевой клеткой. Это предположение нашло свое подтверждение в проведенных нами экспериментах, показавших, что ИФН усиливает апоптоз, вызванный в опухолевых клетках фактором некроза опухолей [13]. Механизм этого эффекта ИФН в настоящее время до конца не ясен. Можно предполагать, что в его основе лежит способность ИФН индуцировать гены, обладающие проапоптотической активностью [15, 16].

Физиологический смысл этого феномена чрезвычайно важен: подобно тому, как при вирусной инфекции ИФН защищает от цитопатогенного действия здоровые клетки и ускоряет апоптотическую гибель уже инфицированных клеток, так и при противоопухолевых лечебных воздействиях (облучение, химиотерапия), приводящих к индукции апоптоза, ИФН защищает нормальные клетки и способствует более полной элиминации поврежденных, но выживших клеток [17, 24, 30]. Подтверждением этого являются, в частности, наши эксперименты, проведенные на моделях клеточных линий человека и животных (U-937, K-562, Нер-2, LL, L1210, MM-4) и показавшие, что винбластин (ВБЛ) вызывает в опухолевых клетках развитие классического, по морфологическим и биохимическим критериям, апоптоза. Было также показано, что одновременное внесение в культуральную среду ВБЛ и ИФН не только не снижает, а даже несколько повышает степень развития апоптоза, усиливая тем самым цитотоксическое действие ВБЛ на опухолевые клетки; эффект комбинации ИФН и ВБЛ на клетки колебался от аддитивного до синергического и определялся чувствительностью клеток к ИФН [12].

Следует при этом заметить, что описываемый эффект ИФН, по-видимому, распространяется именно на злокачественно трансформированные клетки. Наши эксперименты показали, что при индукции дифференцировки в клетках U-937 с помощью форболового эфира чувствительность их к индукции апоптоза резко снижается, и ИФН в этом случае не усиливает этот процесс [12]. Полученные данные еще раз свидетельствуют о важной регуляторной роли ИФН в поддержании клеточного гомеостаза в организме и подтверждают наличие тонких механизмов усиления им индукции апоптоза именно в опухолевых клетках [12]. Этот новый взгляд на ИФН может принципиально изменить подход к существующим схемам использования данного цитокина в лечебных комбинациях, новых вариантах и протоколах антиметастатической терапии. Не исключено, что геномстабилизирующая и проапоптотическая активность ИФН будет препятствовать и формированию лекарственноустойчивых популяций опухолевых клеток.

Существуют и другие, неиммунные механизмы противоопухолевого и антиметастатического действия ИФН, связанные с опосредованным его влиянием на злокачественный рост. Так, недавно был

подтвержден выраженный антиангиогенный эффект ИФН [18, 28], открытый в свое время I. Gresser [19]; был установлен детоксицирующий эффект цитокина, обусловленный, в частности, его нормализующим влиянием на систему многоцелевых оксидаз печени P450 [14]; зарегистрирован четкий протекторный эффект ИФН по отношению к неповрежденным клеткам в условиях применения цитостатических средств (ВБЛ, флуороурацил и др.), гипертермии и др. [6, 17, 24, 32]. Все эти эффекты ИФН обусловили его широкое применение в онкологической практике: опубликованы сотни работ зарубежных исследователей по данной проблеме. С удовлетворением следует отметить, что и в Украине на базе ведущих клиник (Украинский НИИ онкологии и радиологии МЗ Украины, Институт урологии и нефрологии АМН Украины, Украинский НИИ глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова АМН Украины, Киевский НИИ гематологии и переливания крови МЗ Украины, об-онкодиспансеры г. Киева, г. Ровно и др.) установлено, что включение отечественного рекомбинантного $\alpha 2b$ -интерферона (лаферона) в комплексные схемы лечения онкологических больных сопровождается снижением общетоксических и усилением противоопухолевых эффектов полихимиотерапии (ПХТ). Увеличивается безрецидивный период заболевания и продолжительность жизни больных раком яичника и молочной железы (канд. мед. наук В.Е. Жильчук), злокачественной меланомой кожи (проф. Б.А. Толстопятов, д-р мед. наук С.И. Коровин), увеальной меланомой (проф. Л.С. Терентьева, канд. мед. наук А.П. Малецкий, Л.Н. Величко), раком почки и мочевого пузыря (проф. И.А. Клименко). Благоприятный эффект получен при использовании лаферона при хроническом миелолейкозе и волосатоклеточном лейкозе (проф. Н.Н. Третьяк, проф. С.Н. Гайдукова). Получены убедительные данные об эффективном применении лаферона с флуороурацилом при лечении больных раком желудка и прямой кишки (проф. В.А. Черный, канд. мед. наук В.Л. Валецкий, С.Л. Зайцев), а также раком легкого (проф. И.В. Касьяненко, канд. мед. наук И.И. Смоланко).

Изложенные выше теоретические предпосылки и опыт отечественных клиник обосновывают целесообразность применения ИФН в лечении онкологических больных и позволяют сформулировать следующие рекомендации.

1. Курсы интерферонотерапии целесообразно проводить:

- перед хирургическим вмешательством для предотвращения возможного метастатического всплеска, обусловленного снижением цитолитической активности ЕКК и Т-клеток, увеличением продукции медиаторов воспаления, медикаментозной нагрузкой и др. Оптимальным в этой ситуации онкологи считают в/м введение ИФН в дозе 3–5 млн МЕ; 5–10 инъекций;

- в ближайший послеоперационный период для обеспечения прямого контакта ИФН с опухолевыми клетками в циркуляторном русле, что будет способствовать их апоптической гибели, обусловленной экзо- и эндогенными факторами иммунной и неиммунной природы (в частности, фактором некроза опухолей, уровень которого в крови больных в послеоперационный период достаточно высок). Курс интерферонотерапии в этом случае может составлять 10–15 в/м инъекций по 3–6 млн МЕ каждая;

- в отдаленный послеоперационный период для поддержания иммунного гомеостаза, угнетения продукции и снижения эффекта факторов ангиогенеза, ТФР и других факторов роста, подавления пролиферации микрометастазов, индукции и усиления апоптоза в опухолевых клетках, нормализации детоксицирующей функции печени. Курсы интерферонотерапии в этом случае можно проводить на протяжении 6–12 мес; ИФН рекомендуется вводить ежедневно в/м по 3–5 млн МЕ в течение 10–15 дней с интервалом 1,5–2 мес;

- одновременно с проведением лучевой терапии для усиления апоптической гибели опухолевых клеток, индуцированной проникающей радиацией, и для реализации радиопротекторного действия ИФН по отношению к неповрежденным, в том числе иммунокомпетентным клеткам; дозы ИФН в этих случаях могут быть невысокими: по 2 млн МЕ в/м ежедневно;

- в сочетании с лечением цитостатическими препаратами: одновременно (например, с флуороурацилом) или поочередно на протяжении всех курсов ПХТ для повышения ее эффективности за счет аддитивного или синергического действия ИФН с цитостатиками, усиления апоптоза в опухолевых клетках, снижения иммуносупрессивных и токсических эффектов ПХТ, а также для предотвращения мутаций и формирования лекарственно-резистентных клонов опухолевых клеток; дозы ИФН могут варьировать от 3 до 10 млн МЕ на инъекцию, количество инъекций — от 10 до 15. (В работах зарубежных исследователей рекомендуются значительно более высокие дозы). Следует отметить, что проблема оптимизации доз и схем комплексного применения ИФН с цитостатическими препаратами нуждается в дальнейшей разработке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Величко ЛН. Иммунобиологические эффекты интерферона. Офтальм журн 1997; 6: 449–52.
2. Возианов АФ, Бутенко АК, Зак КП. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. Киев. Наука 1998. 317 с.
3. Воронцова АЛ. Исследование возможной роли интерферона в сопротивляемости клетки процессу злокачественной трансформации. Канцерогенез, методы диагностики и лечения опухолей. Киев, 1971. 37–8.
4. Воронцова АЛ. Роль интерферона в противоопухолевой резистентности. Эксперим онкол 1989; 11 (6): 49–54.

5. **Воронцова АЛ, Гаврина ГБ, Кудрявец ЮИ, Захарчев ВД.** Сывороточный тест для определения степени риска появления метастазов у онкологических больных. Эксперим онкол 1991; **13**: 25–7.

6. **Воронцова АЛ, Кудрявец ЮИ, Фадеев ВА.** Влияние интерферона на токсический эффект и противоопухолевую активность винбластина при комбинированной терапии метастазирующей карциномы Льюис. Эксперим онкол 1984; **6**: 54–7.

7. **Воронцова АЛ, Кудрявец ЮИ, Фадеев ВА, Балицкий КП.** Антиметастатическое действие интерферона при хирургическом удалении экспериментальных опухолей. Эксперим онкол 1983; **5**: 45–9.

8. **Гриневич ЮА.** Место и значение неспецифической активной иммунотерапии в повышении эффективности лечения злокачественных новообразований. В: Матеріали конф «Імунотерапія при лікуванні злоякісних новоутворень». Київ 1998, 3–7.

9. **Кавецкий РЕ.** Взаимодействие организма и опухоли. Киев: Наук думка 1966. 235 с.

10. **Коровін СІ, Жильчук ВС, Ткачук ТЄ, Воронцова АЛ, Толстоп'ятов БО.** З досвіду застосування вітчизняного рекомбінантного α -2b-інтерферону — лаферону в онкологічній клініці. Фарм журн 1998; (1): 66–70.

11. **Кудрявец ЮИ.** Модифицирующее влияние рекомбинантного фактора некроза опухолей на метастатический потенциал опухолевых клеток. Эксперим онкол 1990; **12**: 43–7.

12. **Кудрявец ЮИ.** Интерферон та фактор некрозу пухлин як модифікатори метастазування злоякісних новоутворень [Автореф дис ... д-ра біол наук]. Київ: ІЕПОР НАН України, 1999. 36 с.

13. **Кудрявец ЮИ, Воронцова АЛ.** К стратегии использования интерферона в антиметастатической терапии: усиление лафероном индукции апоптоза в опухолевых клетках. В: Лаферон в лікуванні онкологічних та інфекційних захворювань. Рівне: Волинські литаври 1996; 10–21.

14. **Кудрявец ЮИ, Воронцова АЛ, Орловский АА и др.** Нормализующее действие интерферона на систему многоцелевых оксидаз печени мышей с карциномой Льюис. Эксперим онкол 1987; **9**: 58–61.

15. **Castelli JC, Hassel BA, Wood KA, et al.** A study of the interferon antiviral mechanism: apoptosis activation by the 2-5A system. J Exp Med 1997; **186**: 967–72.

16. **Clemens MJ, Elia A.** The double-stranded RNA-dependent protein kinase PKR: structure and function. J Interferon Cytokine Res 1997; **17**: 503–24.

17. **De Filippi R, Prete S, Giuliani A, et al.** Differential effect of recombinant interferon- α and 5-fluorouracil against colon cancer cells or against peripheral blood mononuclear cells. Anticancer Res 1994; **14**: 1767–74.

18. **Dong Z, Greene G, Pettaway C, et al.** Suppression of angiogenesis, tumorigenicity, and metastasis by human prostate cancer cells engineered to produce interferon- β . Cancer Res 1999; **59**: 872–9.

19. **Dvorak HF, Gresser I.** Microvascular injury in pathogenesis of interferon-induced necrosis of subcutaneous tumors in mice. J Natl Cancer Inst 1989; **81**: 497–502.

20. **Fridman RM.** Interferons as cell growth inhibitors and antitumor factors. New York: Alan R Liss 1986. 541 p.

21. **Gutterman JU.** Cytokine therapeutics: Lessons from interferon alpha. Proc Natl Acad Sci USA 1994; **91**: 1198–205.

22. **Iacopino F, Ferrandina G, Scambia G, et al.** Interferons inhibit EGT-stimulated binding in human breast cancer cells. Anticancer Res 1996; **16**: 1919–24.

23. **Isaacs A, Lindenmann J.** Virus interference: I. The interferon. Proc Roy Soc B 1957; **147**: 258–67.

24. **Ismail A, Van Groeningen CJ, Hardcastle A, et al.** Modulation of fluorouracil cytotoxicity by interferon- α and - γ . Mol Pharmacol 1998; **53**: 252–61.

25. **Johnson HM, Bazer FW, Szente BE, Jarpe MA.** How interferon fights disease. Scientific Amer 1994; (5): 40–7.

26. **Kaba A, Jiang PH, Chany-Fourier F, et al.** Localization and structure of v-mos in transformed mouse fibroblasts reverted by long-term interferon treatment to nonmalignancy. J Interferon Cytokine Res 1997; **17** (12): 739–46.

27. **Lenguel P.** Tumor-suppressor genes: News about the interferon connection. Proc Natl Acad Sci USA 1993; **90**: 5893–5.

28. **Lingen MW, Polverini PJ, Bouck NP.** Retinoic acid and interferon α act synergistically as antiangiogenic and antitumor agents against human head and neck squamous cell carcinoma. Cancer Res 1998; **58**: 5551–8.

29. **Markovic SN, Murasko DM.** Neoadjuvant immunotherapy with interferon of the spontaneously metastasizing murine B16F10L melanoma. Int J Cancer 1990; **45**: 788–94.

30. **Osman Y, Moriyama Y, Shibata A.** Enhanced elimination of Ph⁺ chromosome cells in vitro by combined hyperthermia and other drugs (AZT, IFN- α , TNF, and quercetin): its application to autologous bone marrow transplantation for CML. Experim Hematol 1995; **23**: 444–52.

31. **Vorontsova AL, Gavrina GB, Kudryavets YuI, et al.** Elaborating criteria for individualized treatment of patients with lung cancer. J Tumor Markers Oncol 1990; **5**: 260.

32. **Wadler S, Schwartz EL.** Antineoplastic activity of the combination of interferon and cytotoxic agents against experimental and human malignancies: A review. Cancer Res 1990; **50**: 3473–86.

33. **Yasui H, Proietti E, Vignaux F, et al.** Inhibition by mouse α/β -interferon of the multiplication of α/β -interferon-resistant Friend erythroleukemia cells cocultured with mouse hepatocytes. Cancer Res 1990; **50**: 3533–9.

INTERFERON AS AN IMPORTANT ELEMENT FOR OPTIMIZATION OF ONCOLOGICAL PATIENTS THERAPY

A.L. Vorontsova, Yu. I. Kudryavets

Summary. *The data of experimental and clinical researches justifying expediency of use of interferon- α (IFN) as an element of optimization of oncological patients complex treatment aimed at diminution of metastatic risk and increase of quality of patient's life are presented. The traditionally known mechanisms of IFN antitumor action (antiproliferative, immunomodulating), and less known ones are analyzed. In particular, effects of IFN action such as: suppression of oncogene expression and activation of genes — suppressors of tumor growth, competitive interrelations with the growth factors — promoters of tumor cell's proliferation, antiangiogenic action are considered. The information on IFN involvement in apoptotic processes, developing in tumor cells upon chemical and X-ray treatment is discussed. Antitoxic effect of IFN and its participation in prevention of metastatic spreading stipulated by surgical stress is analyzed. On the basis of experimental data and clinical observations some recommendations for IFN clinical application in oncology are proposed.*

Key Words: malignant tumors, metastasis, interferon, antitumor resistance, apoptosis.