

Патофизиология

опухолевого

роста

ВОПРОСЫ ЗАНЯТИЯ

- 1.Этиология опухолей; канцерогенные факторы физического и химического характера, онкогенные вирусы.
- 2.Химические канцерогены. Стадии инициации и промоции при химическом канцерогенезе.
- 3.Онковирусы, их классификация. Роль вирусных онкогенов.
- 4.Проканцерогенное действие БАВ.
- 5.Патогенез опухолей. Современные представления о молекулярных механизмах канцерогенеза. Значение онкогенов, роль онкобелков.
- 6. Злокачественные и доброкачественные опухоли.
- 7. Взаимодействие опухоли и организма.
- 8.Механизмы антибластомной резистентности организма. Причины неэффективности иммунного надзора при опухолевых заболеваниях.
- 9.Механизмы рецидивирования, метастазирования, инфильтрирующего роста опухоли.

Тесты исходного уровня:

- **1. ЧТО ТАКОЕ КОКАНЦЕРОГЕН**

- **1) канцероген, действующий совместно с другим канцерогеном**
- **2) РНК-онковирус, действующий совместно с другим канцерогеном**
- **3) фактор, сам по себе не вызывающий опухоли, но потенцирующий действие истинных канцерогенов**

- **1. НАИБОЛЕЕ ПРАВИЛЬНЫМ УТВЕРЖДЕНИЕМ ЯВЛЯЕТСЯ**

- **1) канцероген – агент, вызывающий опухоль**
- **2) канцероген – химический агент, вызывающий опухоль**
- **3) канцероген, вещество, секретлируемое опухолевыми клетками и способствующее их**

- **2. ВЕРНЫМ УТВЕРЖДЕНИЕМ ЯВЛЯЕТСЯ**

- 1) клеточный онкоген – ген, контролирующий деление клетки, внедрившийся в нормальную клетку из опухолевой
- 2) клеточный онкоген – внедрившийся в клеточный геном вирусный опухолеродный ген
- 3) клеточный онкоген – ген клетки, контролирующий ее деление,

- **2. СТАДИИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА**

- 1) компенсация и декомпенсация
- 2) инициация и стабилизация
- 3) дифференцировка и пролиферация
- 4) инициация и промоция
- 5) транслокация и трансформация

- **3. ОСНОВНОЙ МЕХАНИЗМ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ ОНКОГЕНОВ В НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЯХ КАНЦЕРОГЕНЕЗА:**

- 1) мутации
- 2) иммунологическое распознавание
- 3) апоптоз
- 4) нарушение митоза
- 5) метастазирование

- **3. КАКИЕ ФАКТОРЫ СПОСОБСТВУЮТ МЕТАСТАЗИРОВАНИЮ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК**
- 1) высокий уровень контактного торможения
- 2) продукция опухолевыми клетками коллагеназы 4 типа
- 3) усиление сил сцепления между клетками опухоли
- 4) повышение содержания Ca^{2+} и сиаловых кислот в цитоплазматической мембране
- 5) усиление экспрессии

- **4. ЧЕМ ХАРАКТЕРИЗУЮТСЯ РАССТРОЙСТВА УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ ОПУХОЛЕВОЙ БОЛЕЗНИ**

- **1) торможением поглощения глюкозы опухолевой тканью**
- **2) усиленным потреблением глюкозы опухолью**
- **3) тенденцией организма к гипергликемии**
- **4) гиперпродукцией глюкокортикоидов**
- **5) усилением эффекта Пастера**

- **4. КАКИЕ ЧЕРТЫ, ХАРАКТЕРИЗУЮТ ОПУХОЛЕВУЮ ПРОГРЕССИЮ**

- **1) нарастающая анаплазия клеток**
- **2) потеря автономности**
- **3) усиление процессов конечной дифференцировки клеток**
- **4) усиление антигенной стимуляции организма опухолевыми клетками**
- **5) потеря способности давать метастазы**

- **5. ЧТО ИЗ
УКАЗАННОГО
СПОСОБСТВУЕТ
РОСТУ
ОПУХОЛЕВЫХ
КЛЕТОК**
- **1) молодой возраст
организма**
- **2) слабовыраженные
антигенные свойства
опухолевых клеток**
- **3) продукция ФНО
организмом**
- **4) усиление
процессов конечной
дифференцировки
опухолевых клеток**
- **5) активации
естественных**

- **5. ЧТО ТАКОЕ
ОНКОБЕЛКИ**
- **1) белки,
тормозящие
опухолевую
прогрессию**
- **2) белки,
блокирующие
клеточное дыхание**
- **3) белки,
угнетающие
гликолиз**
- **4) белки,
обуславливающие
опухолевую
трансформацию
нормальной клетки**
- **5) белки,**

- **6. КАКИЕ ФАКТОРЫ ЗАЩИЩАЮТ ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ ОТ ДЕЙСТВИЯ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ ОРГАНИЗМА**
- **1) аллогенное ингибирование**
- **2) фибринная пленка на поверхности опухолевой клетки**
- **3) Т-лимфоциты киллеры**
- **4) Т-лимфоциты хелперы**
- **5) фагоциты**

- **6. КАКИЕ ФАКТОРЫ НАПРАВЛЕННЫ НА УНИЧТОЖЕНИЕ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В ОРГАНИЗМЕ**
- **1) белки, блокирующие клеточное дыхание**
- **2) Т-лимфоциты супрессоры**
- **3) фибринная пленка на поверхности опухолевых клеток**
- **4) Т-лимфоциты киллеры**
- **5) блокирующие антитела**

- **7. ФАКТОРЫ, ИНГИБИРУЮЩИЕ ДЕЛЕНИЕ КЛЕТОК**

- 1) Ca^{2+}
- 2) факторы роста
- 3) снижение поверхностного натяжения клеток
- 4) кейлоны
- 5) цГМФ

- **7. К ОСОБЕННОСТЯМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ОТНОСИТСЯ**

- 1) экспансивный рост
- 2) высокая степень структурной и функциональной дифференцировки клеток
- 3) ускорение созревания клеток
- 4) низкая степень опухолевой прогрессии

- 5) метастазирование

- **8. КАКОВЫ ХАРАКТЕРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ИММУНИТЕТА ПРИ РОСТЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ**
- **1) усиление фагоцитарной активности лейкоцитов**
- **2) усиление размножения Т-лимфоцитов киллеров**
- **3) образование блокирующих антител**
- **4) развитие иммунной чувствительности**

- **8. ПРОЯВЛЕНИЕ АТИПИЗМА РОСТА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ**
- **1) метастазирование**
- **2) экспансивный рост**
- **3) уменьшение пролиферативного пула опухолевых клеток**
- **4) образование блокирующих антител**
- **5) усиление свойства контактного торможения клеток**

- **9. ПРИЗНАК,
ХАРАКТЕРНЫЙ
ДЛЯ
ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ
ОПУХОЛЕЙ**
- **1) экспансивный
рост**
- **2)
инфильтративный
рост**
- **3)
метастазирование**
- **4)
рецидивирование**
- **5)
интенсивный**

- **9. КАКАЯ
ТЕОРИЯ
ЯВЛЯЕТСЯ
ОСНОВНОЙ В
ЭТИОЛОГИИ
ОПУХОЛЕВОГО
РОСТА**
- **1) целлюлярная**
- **2) теория
химического
канцерогенеза**
- **3) теория
нервной
дистрофии**
- **4) мутационная**

- **10. ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОГО АТИПИЗМА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК**
- **1) снижение поверхностного заряда**
- **2) увеличение поверхностного заряда**
- **3) ацидоз**
- **4) уменьшение ионов кальция**
- **5) снижение**

- **10. УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ ПРИ РАЗВИТИИ ОПУХОЛИ**
- **1) нормогликемия**
- **2) гипергликемия**
- **3) гипогликемия**

ОТВЕТЫ

1-3

2-3

3-1

4-2

5-2

6-2

7-4

8-3

9-1

10-2

1-1

2-4

3-2

4-1

5-4

6-4

7-5

8-1

9-4

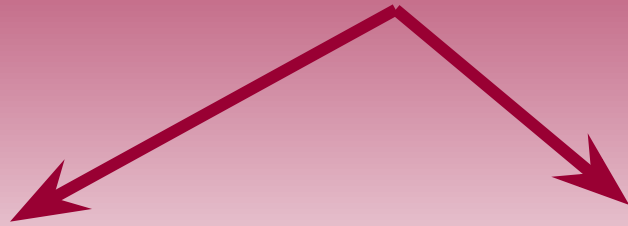
10-3

Опухолевый рост — типовая форма нарушения тканевого роста. Возникает под действием канцерогена.

Проявляется патологическим разрастанием ткани.

Характеризуется атипизмом роста, обмена веществ, структуры и функции.

Опухолевые клетки



**ДОБРОКАЧЕСТВЕН
НЫЕ ОПУХОЛИ**

**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ
ОПУХОЛИ**



Раковая клетка

Частота заболеваемости раком различных органов тела (по: W.Böcker, H.Denk, Ph.U.Heitz)



ЭТИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ

- Химические агенты
- Биологические агенты
- Физические агенты

Главным условием, способствующим реализации их действия (фактором риска) является снижение эффективности антиканцерогенных механизмов противоопухолевой защиты организма.

Классификация на основе клинической характеристики

Доброкачественные

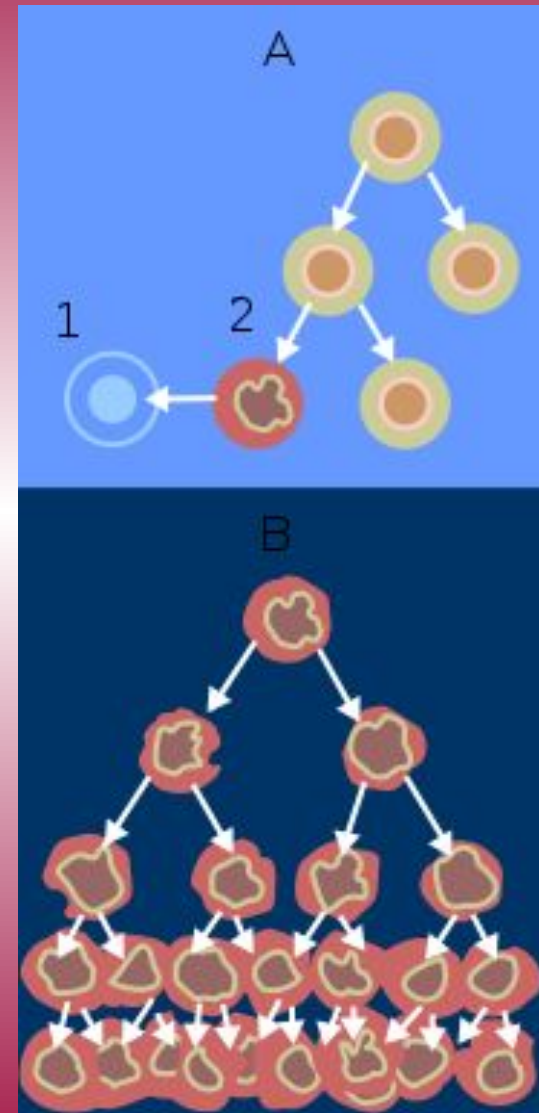
Морфологически соответствуют зрелым, гомотипическим опухолям с незначительной степенью атипии, четко отграничены от окружающих тканей, имеют обычно форму узла или полипа. Растут, раздвигая окружающие ткани. Как правило, не оказывают выраженного неблагоприятного воздействия на ткани.

Злокачественные

Морфологически соответствуют незрелым, гетеротипическим опухолям, характеризуются выраженной катаплазией клеток, инфильтрирующим ростом, имеют форму узлов, полипов, инфильтратов, образуют перифокальные очаги воспаления, оказывают генерализованное действие на весь организм, нарушая его гомеостаз. Они растут быстро, склонны к метастазированию.

Этапы физического и химического канцерогенеза

- Мишенью канцерогенных агентов является ДНК. Допускается либо их прямое действие на ДНК, либо через посредники — медиаторы канцерогенеза. К последним относят свободные радикалы кислорода, липидов и других органических и неорганических веществ.
- Этап инициации.
Он заключается в прямом или опосредованном воздействии агентов на ДНК. Это вызывает либо повреждение её структуры (генные мутации, хромосомные aberrации), либо эпигеномные изменения. Как первое, так и второе может привести к активации протоонкогенов и последующую опухолевую трансформацию клетки.
- Этап промоции.
На этом этапе канцерогенеза осуществляется экспрессия онкогена и модификация нормальной клетки в раковую.
- Опухолевая прогрессия. В результате последовательных циклов пролиферации формируется опухоль.



ВИДЫ ОНКОГЕННЫХ ВИРУСОВ

- По типу вирусной нуклеиновой кислоты онкогенные вирусы подразделяют на ДНК-содержащие и РНК-содержащие.

- **ДНК-содержащие вирусы**

Гены ДНК-онковирусов способны непосредственно внедряться в геном клетки-мишени. Участок ДНК онковируса (собственно онкоген), интегрированный с клеточным геномом, может осуществить опухолевую трансформацию клетки. Не исключают также, что один из генов онковируса может играть роль промотора клеточного протоонкогена.

К ДНК-содержащим онковирусам относят некоторые аденовирусы, паповавирусы и герпесвирусы.

Примеры: 1) Вирус Эпштейна-Барр (вызывающий развитие лимфом).

2) Вирусы гепатита В и С, способные вызывать рак печени.

- **РНК-содержащие вирусы**

РНК-содержащие вирусы (ретровирусы). Интеграция вирусных РНК-генов в клеточный геном происходит не непосредственно, а после образования ДНК-копий. Такая ДНК-копия может интегрироваться в геном клетки, экспрессироваться и обусловить её трансформацию в опухолевую.

ЭТАПЫ ВИРУСНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

- Они включают пять последовательных событий:
 - Проникновение онкогенного вируса в клетку.
 - Включение вирусного онкогена в геном клетки.
 - Экспрессию онкогена.
 - Превращение клетки в опухолевую.
 - Образование опухолевого узла.

МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЗАЩИТЫ АНТИБЛАСТОМНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

АНТИ- КАНЦЕРОГЕННЫЕ

- препятствие проникновению канцерогенов в организм, клетку, ядр
- ^опрепятствие действию канцерогенов на геном клетки

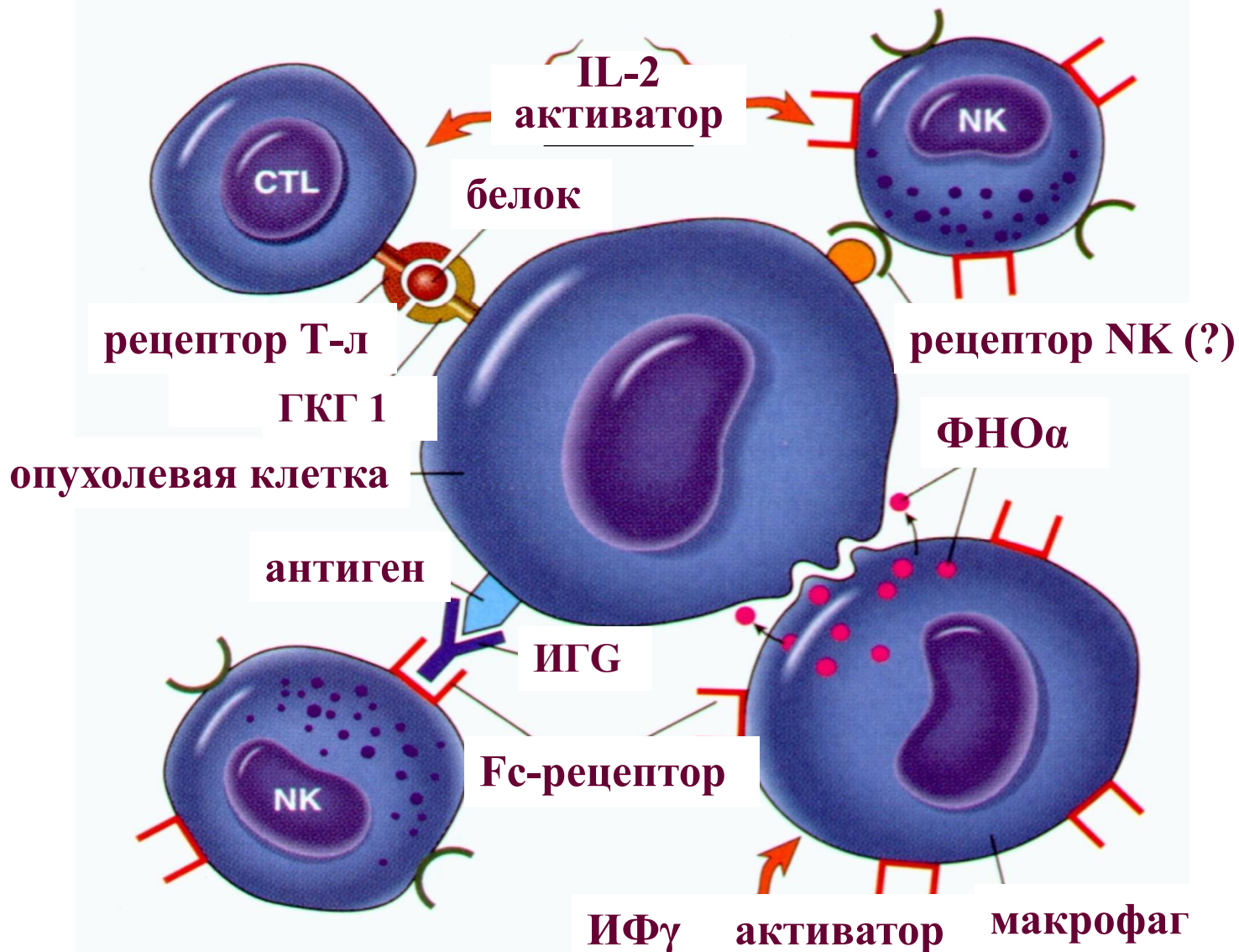
АНТИ МУТАЦИОННЫЕ

- подавление экспрессии онкогена
- обнаружение и устранение онкогена

АНТИ ЦЕЛЛЮЛЯРНЫ Е

- обнаружение и разрушение опухолевой клетки
- обнаружение и торможение роста опухолевой клетки.

КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЗАЩИТЫ



Основные группы генов, участвующие в поддержании клеточно-тканевого гомеостаза

1. гены, стимулирующие деление клеток – протоонкогены (гены роста и пролиферации клеток) – SIS, RAS, MYC, GCS и др.
2. гены ингибирующие деление клеток – антионкогены (гены супрессоры роста и пролиферации) – p53, Rb, WT-1 и др.
3. гены, отвечающие за апоптоз:
 - гены отменяющие «смерть» клетки (BCL 2, BCL-X и др.)
 - гены «смерти» (семейство Bax)

АНТИОНКОГЕНЫ (гены-супрессоры) p^{53} , Rb, W-1 и их роль

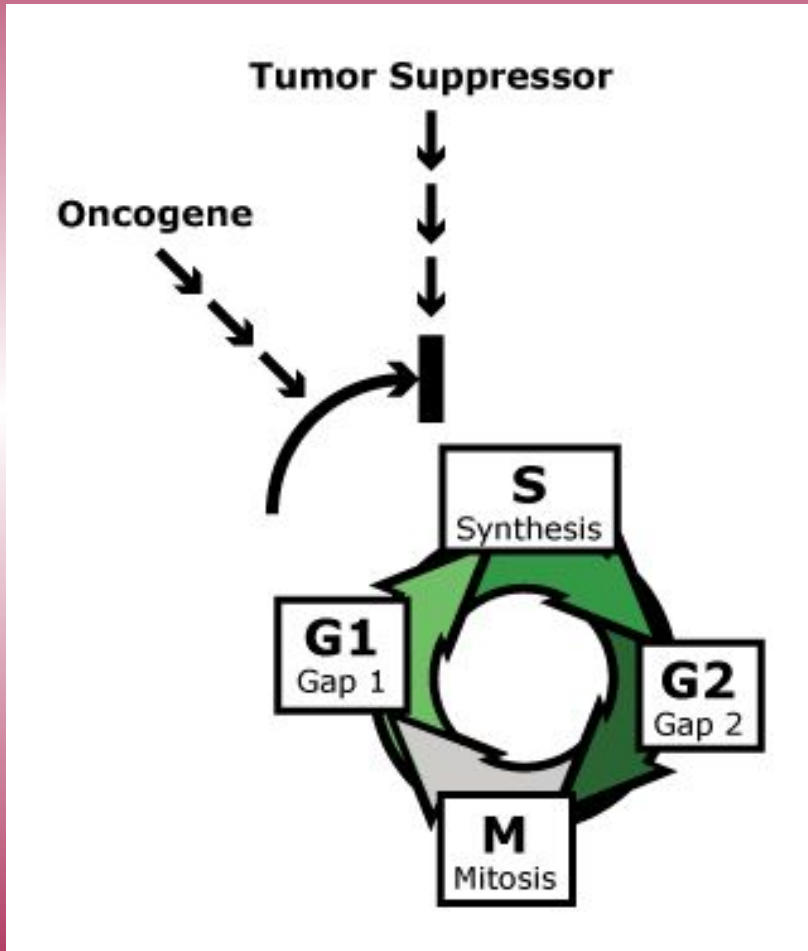
***Блокада экспрессии
онкогенов***

***Предотвращение
инициации
канцерогенеза***

***Программирование
апоптоза
генотипически
опухолевых клеток***

***Блокада промоции
канцерогенеза***

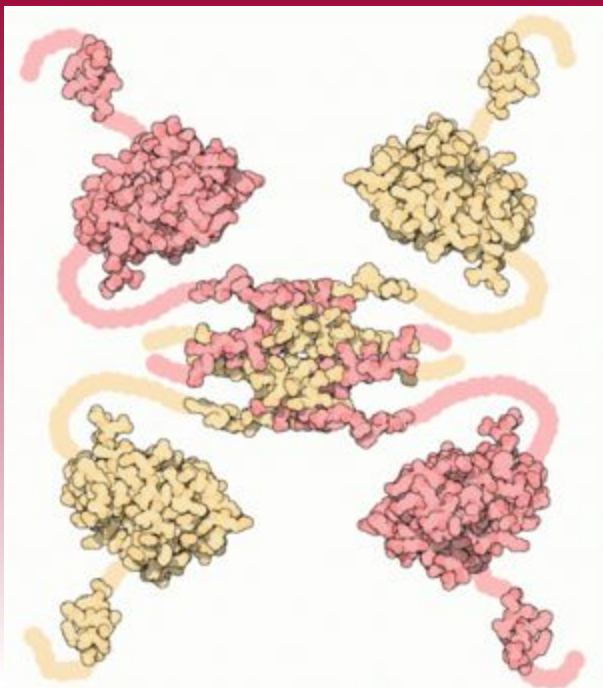
Инактивация генов-супрессоров.



- **Гены-супрессоры** – гены, оказывающие тормозящее влияние на процессы клеточного деления.

Опухолевый супрессор p53

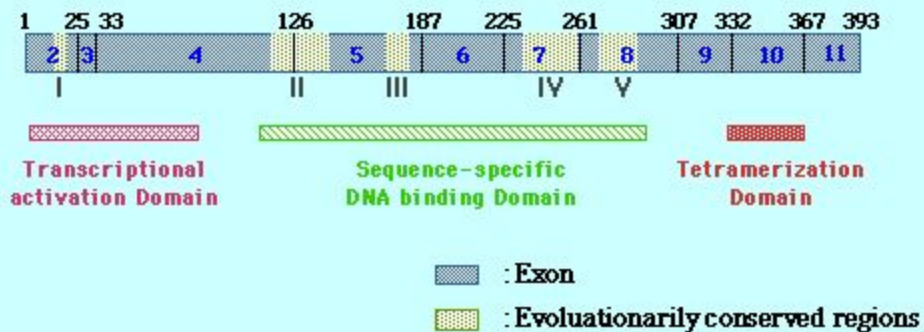
- Состоит из 393 аминокислот.
Локализуется в клеточном ядре.



ДОМЕНЫ p53

- N-концевой
- Центральный
- С-кольцевой

Structural organization of p53 protein



Функции p53 -



- управление активностью генов - поддержание стабильности генома, индукция апоптоза

МУТАЦИИ p53

- Missense-мутации в ДНК-связывающем домене
- Nonsense-мутации, укорачивающие белок p53
- Missense-мутации в N-концевом домене

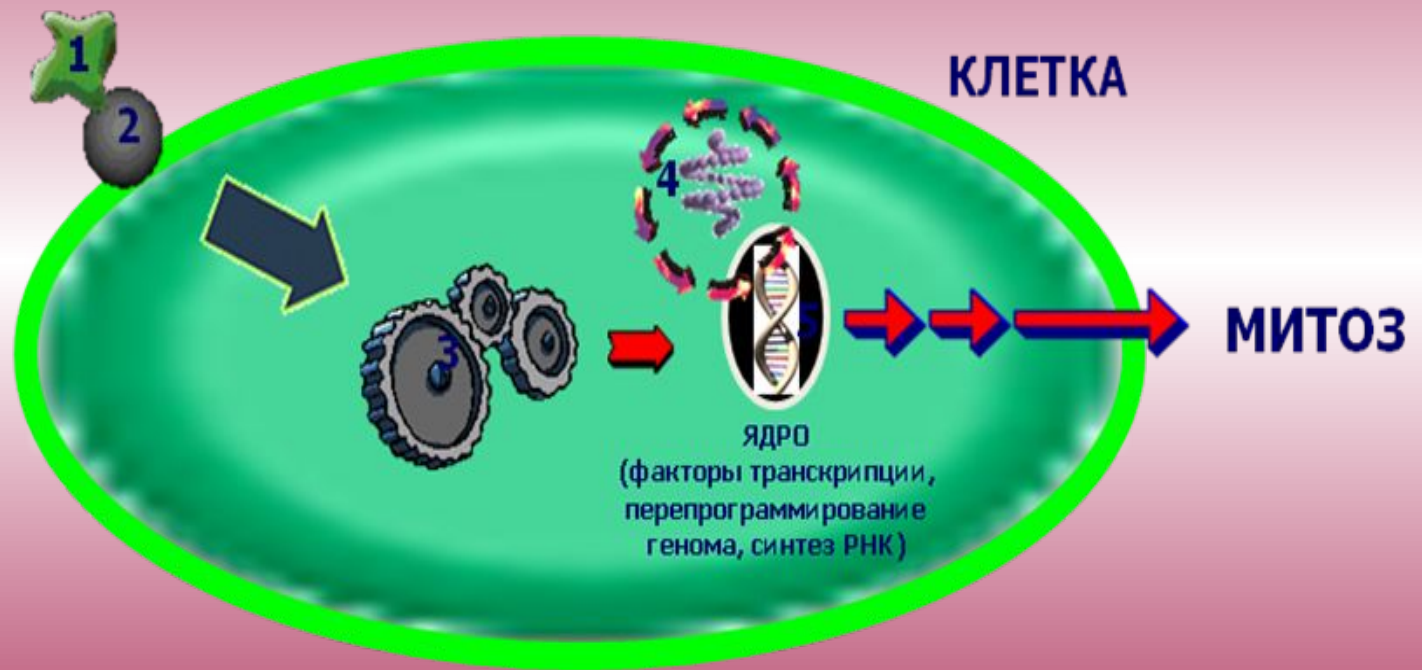
РЕГУЛИРУЮЩИЕ АПОПТОЗ

- p53 – клеточный фосфопротеин - проапоптотический фактор.

Он индуцирует апоптоз путем:

1. Активации экспрессии внутриклеточного белка – Bax и Fas-рецептора (CD95) (рецептор к FasL – лиганду антигена апоптоза)
2. Подавление экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2

Схема реализации клеткой митогенного сигнала (по: А.В.Лихтенштейн, В.С.Шапот)



1 – фактор роста; 2 – активация рецептора; 3 – каскад фосфорилирования; 4 – синтез белков;
5 – синтез и репликация ДНК

Молекулярные механизмы канцерогенеза

Экзогенные ф-ры, повреждающие ДНК (хим., радиация, вирусы)

ЗДОРОВАЯ КЛЕТКА

Успешное
восстановление
структуры ДНК

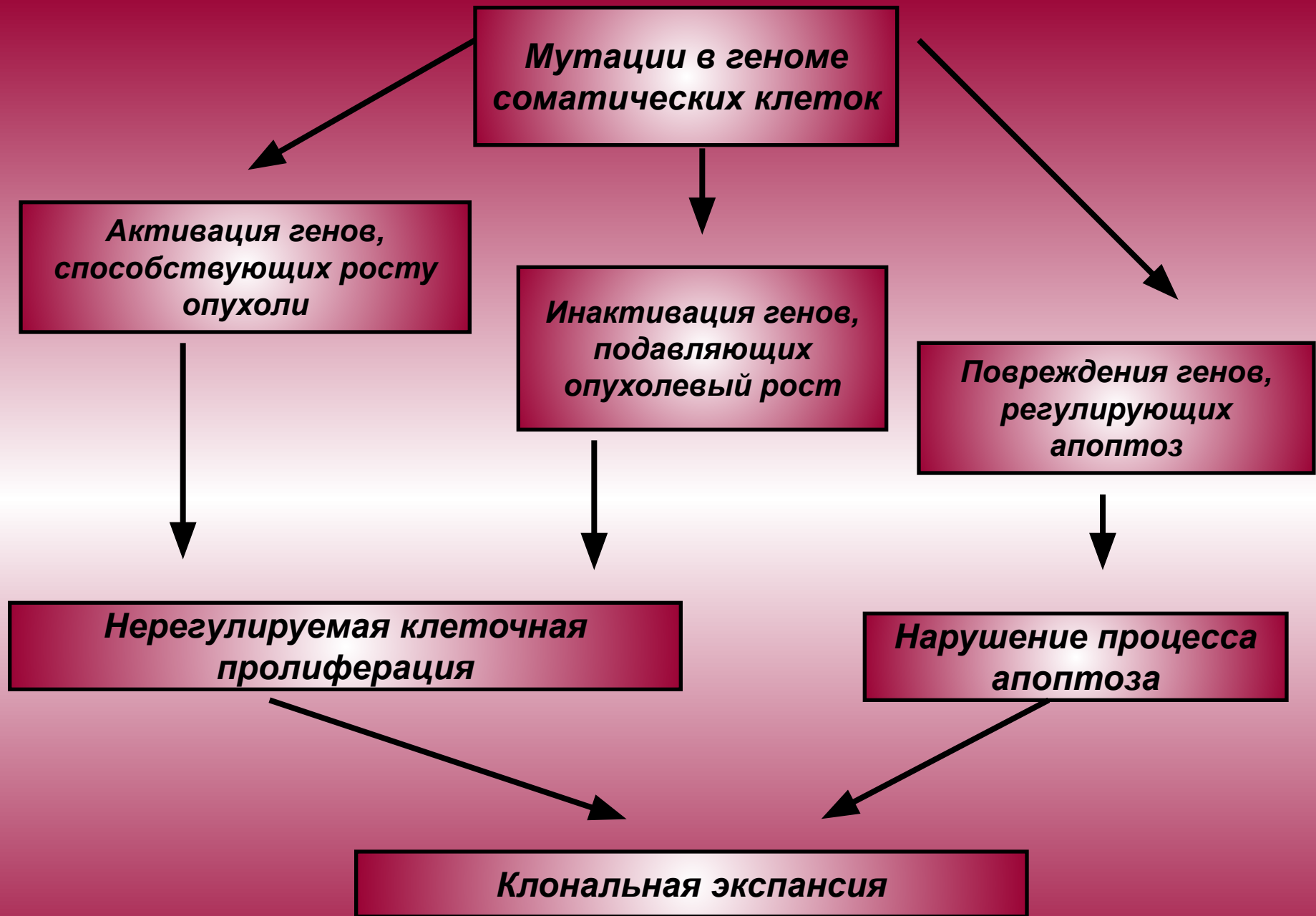
Повреждение ДНК

*Неэффективное
восстановление
структуры ДНК*

*Наследуемые
мутации:*
- генов, влияющих на
восстановление
структуры ДНК;
- генов, влияющих на
процессы
клеточного роста и
апоптоза

*Мутации в геноме
соматических клеток*

ПРОДОЛЖЕНИЕ СХЕМЫ СМ. ДАЛЕЕ



ПРОДОЛЖЕНИЕ СХЕМЫ СМ. ДАЛЕЕ



Биологические особенности злокачественных опухолей

1. Инфильтративный (инвазивный) рост (лат. *infiltratio* — проникновение).

Заключается в проникновении клеток опухоли в окружающие нормальные ткани, сочетается с деструкцией этих тканей.

В отличие от этого для доброкачественных опухолей характерен **экспансивный рост** с отодвиганием окружающих тканей, без выраженной их деструкции.

2. Метастазирование

– перенос опухолевых клеток за пределы первичной опухоли в др. органы и ткани с образованием вторичных опухолевых узлов той же гистологической структуры.

3. Рецидивирование.

ХАРАКТЕРИСТИКА АТИПИЗМА ОПУХОЛЕЙ

- **Общая обязательная черта трансформированных клеток — опухолевый атипизм.**
- **Он характеризуется качественными и количественными отличиями свойств опухоли от свойств аутологичной, нормальной ткани (из которой произошло новообразование), а также от других патологически измененных тканей (например, гипертрофированной, атрофированной, рубцовой).**
- **Опухолевый атипизм проявляется большим числом аномальных признаков, характеризующих рост, метаболизм, структуру и функции клеток новообразования.**

Проявления атипизма роста опухолей

Проявления атипизма роста опухолей

```
graph TD; A[Проявления атипизма роста опухолей] --> B[Атипизм деления клеток]; A --> C[Атипизм созревания клеток]; A --> D[Инвазивный рост]; B --> E[Метастазирование]; C --> F[Рецидивирование]; D --> F;
```

*Атипизм
деления
клеток*

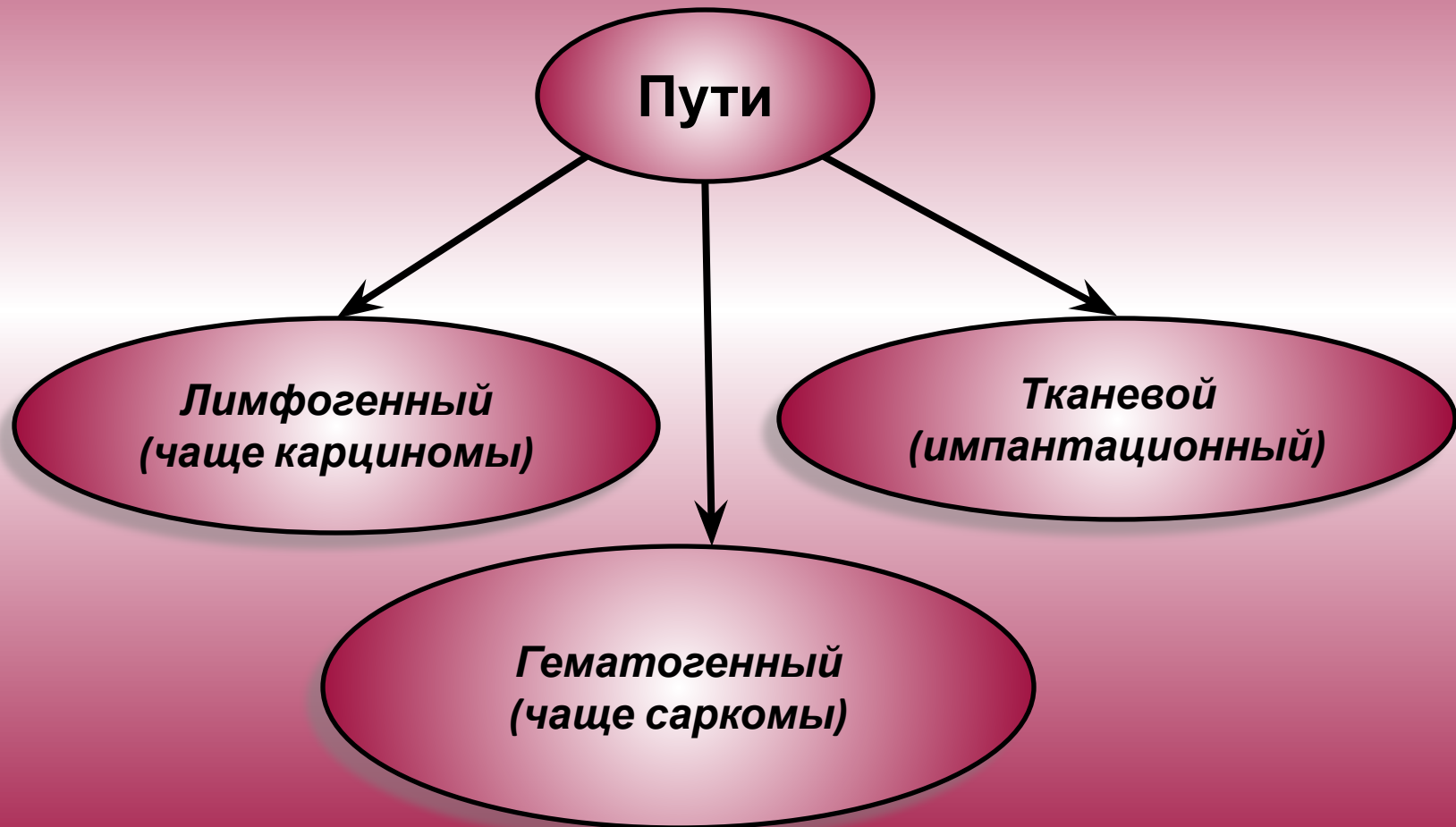
*Атипизм
созревания
клеток*

*Инвазивный
рост*

Метастазирование

Рецидивирование

Пути метастазирования клеток опухоли



Факторы, обуславливающие метастазирование опухолей в определенные органы

Факторы, обуславливающие метастазирование опухолей в определенные органы

```
graph TD; A[Факторы, обуславливающие метастазирование опухолей в определенные органы] --> B[Специфика обмена веществ в органе]; A --> C[Особенности лимфо и кровообращения]; A --> D[Низкая эффективность механизмов антибластомной резистентности]; A --> E[Наличие «ОНКОХЕМОТАКСИНОВ»];
```

Специфика
обмена веществ
в органе

Особенности
лимфо и
кровообращения

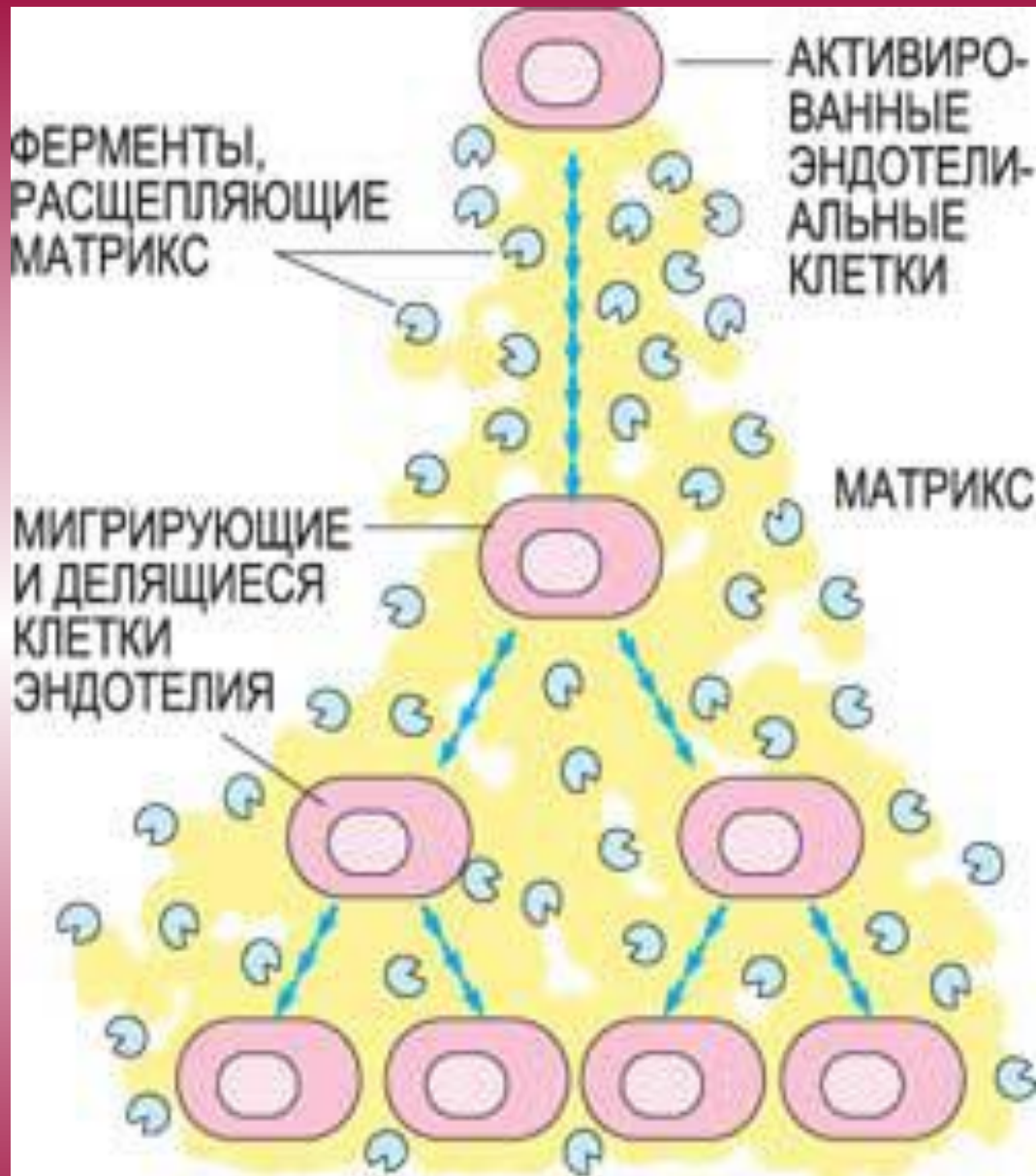
Низкая
эффективность
механизмов
антибластомной
резистентности

Наличие
«ОНКОХЕМО-
ТАКСИНОВ»

Механизмы ангиогенеза, инициируемые клетками опухоли



Злокачественной опухоли для роста требуются кислород и питательные вещества. Клетки опухоли начинают производить белковые молекулы — фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС), которые способствуют росту новых сосудов и капилляров, доставляющих в опухоль необходимое «топливо». Прорастание новых сосудов вокруг опухоли стимулирует ее рост, а также способствует попаданию раковых клеток в кровяное русло с последующим развитием вторичных опухолей — метастазов



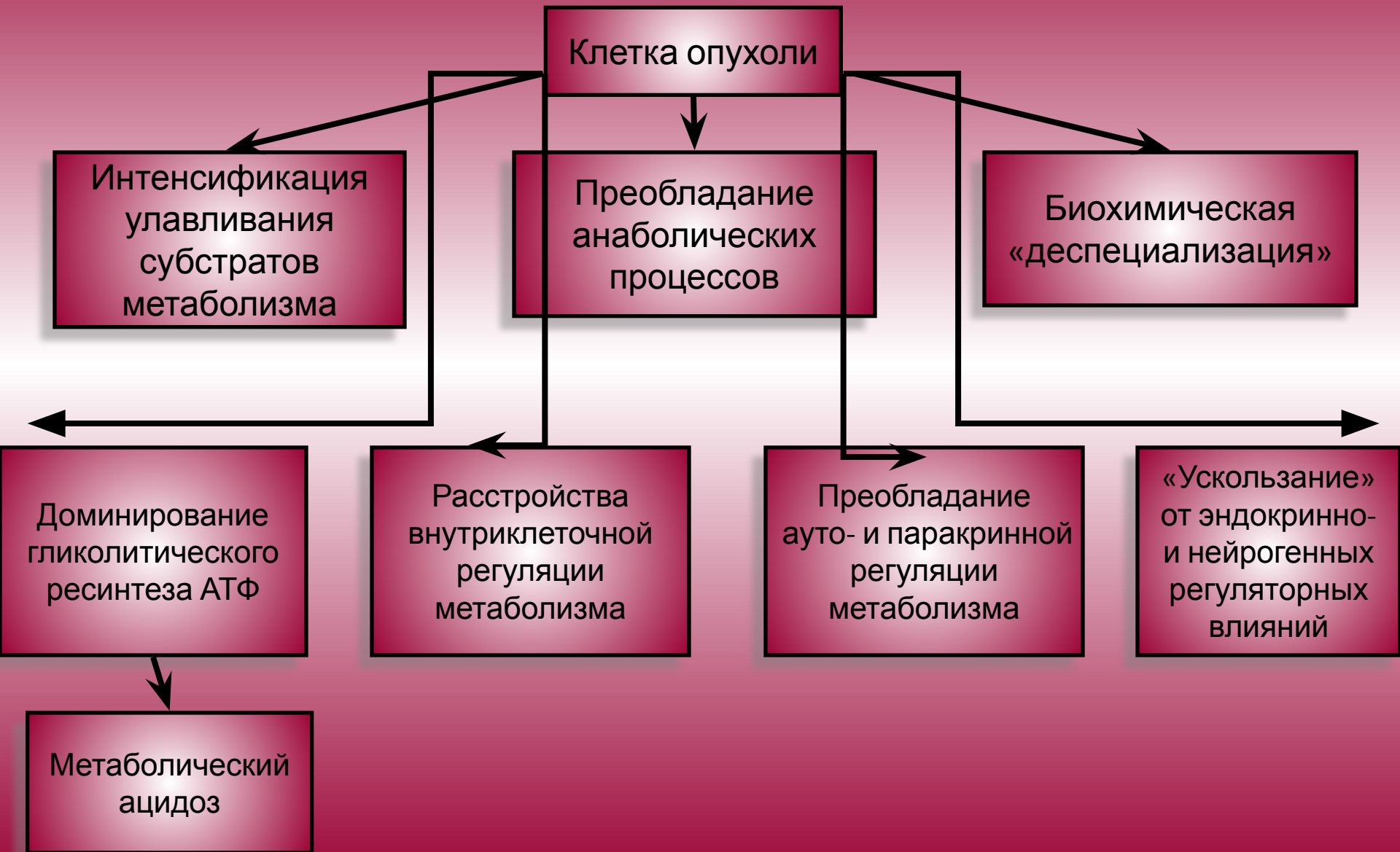
Активированные ФРЭС эндотелиальные клетки производят специальные ферменты –

металлопротеиназы

, расщепляющие матрикс оболочки сосуда, «сделанный» из белков и полисахаридов.

В результате эндотелиальные клетки получают возможность мигрировать и делиться

Общие проявления атипизма обмена веществ в клетках опухоли



Значение опухолевой прогрессии

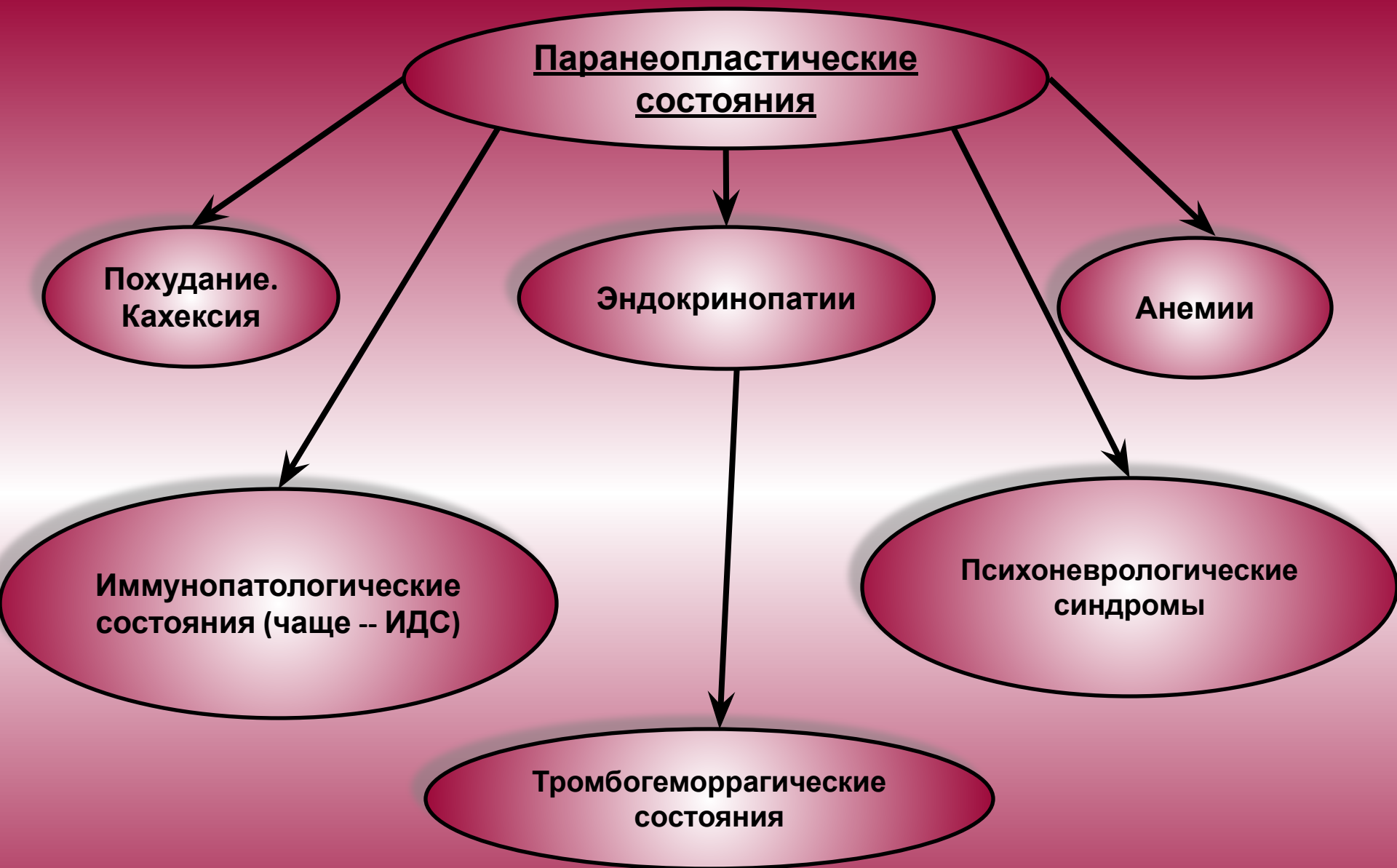
```
graph TD; A[Значение опухолевой прогрессии] --> B[Повышение изменчивости генотипа опухолевых клеток]; A --> C[Возрастание степени приспособляемости клеток опухоли]; A --> D[Постоянное изменение фенотипа опухолевых клеток]; A --> E[Повышение резистентности клеток опухоли]; B --> C;
```

Повышение
изменчивости
генотипа
опухолевых
клеток

Возрастание
степени
приспособляе-
мости клеток
опухоли

Постоянное
изменение
фенотипа
опухолевых
клеток

Повышение
резистентности
клеток опухоли



Патогенез раковой кахексии



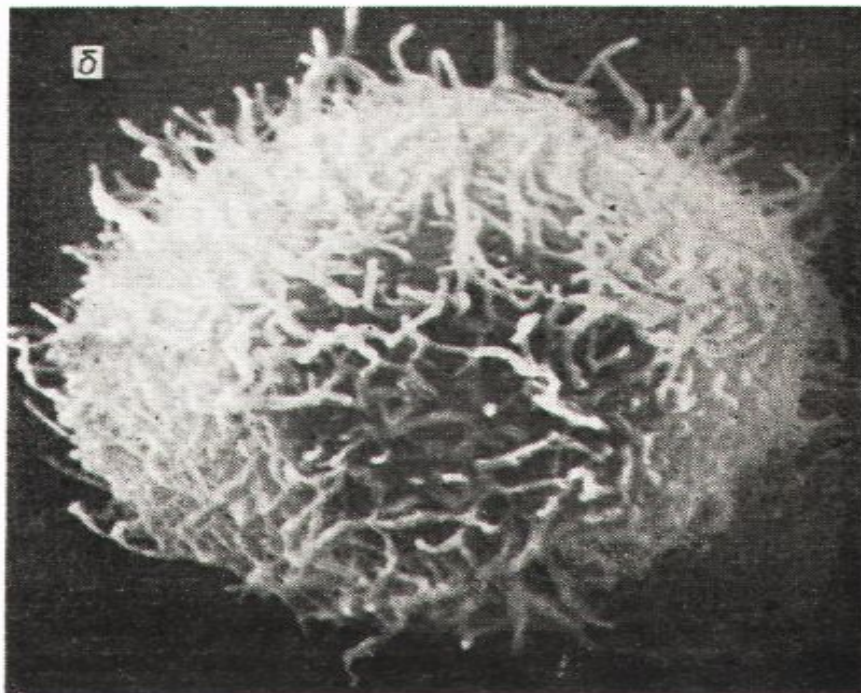
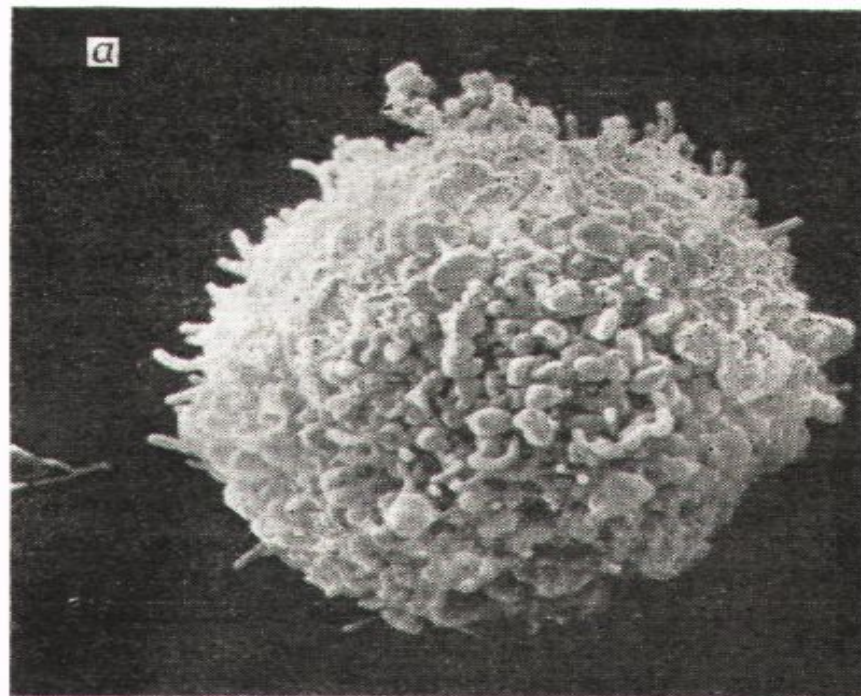
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО РОСТА

1. Метод индукции (лат. inductio – наведение, побуждение):

- индукция опухоли химическими веществами. 1916 г. Ишикава и Ямагива вызвали рак кожи у кроликов каменноугольной смолой**
- индукция опухоли вирусами. 1908 г. Элерман и Банг вызвали лейкоз у кур бесклеточным фильтратом из лейкозных лейкоцитов**
- индукция опухоли физическими факторами. Ионизирующая радиация (рентгеновские лучи, радиоактивные изотопы, ультрафиолетовые лучи и др.)**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО РОСТА

- 2. Метод эксплантации (лат. ex вне + plantare – сажать) – выращивание злокачественных клеток вне организма, т.е. выращивание культуры тканей.**
- 3. Метод трансплантации (лат. transplantare – пересаживать) – пересадки злокачественной опухоли от одного животного другому. Новицкий М.А. 1876 г. трансплантировал опухоль взрослой собаки щенкам. Фактически это послужило началом экспериментальной онкологии.**



Микрофотографии:

(растровая электронная микроскопия (по Ю. А. Ровенскому))

- **а** – нормальный эмбриональный фибробласт мыши
- **б** – опухолевый трансформированный фибробласт



ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

УМЕНЬШЕН
СОДЕРЖАНИЕ
КАНЦЕРОГЕНОВ
В
ОКРУЖАЮЩЕЙ
СРЕДЕ

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ
КОНТАКТА
КАНЦЕРОГЕНОВ
С
ОРГАНИЗМОМ

ПОВЫШЕНИЕ
ОБЩЕЙ
АНТИБЛАСТОМНО-
РЕЗИСТЕНТНОСТИ
ОРГАНИЗМА

РАННЕ
ВЫЯВЛЕНИЕ
И
ПРЕДОПУХОЛЫХ
СОСТОЯНИЙ

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ

ПОВЫШЕНИЕ
ОБЩЕЙ И
АНТИБЛАСТОМНОЙ
РЕЗИСТЕНТНОСТИ
ОРГАНИЗМА

УДАЛЕНИЕ
И/ИЛИ
РАЗРУШЕНИЕ
ОПУХОЛИ

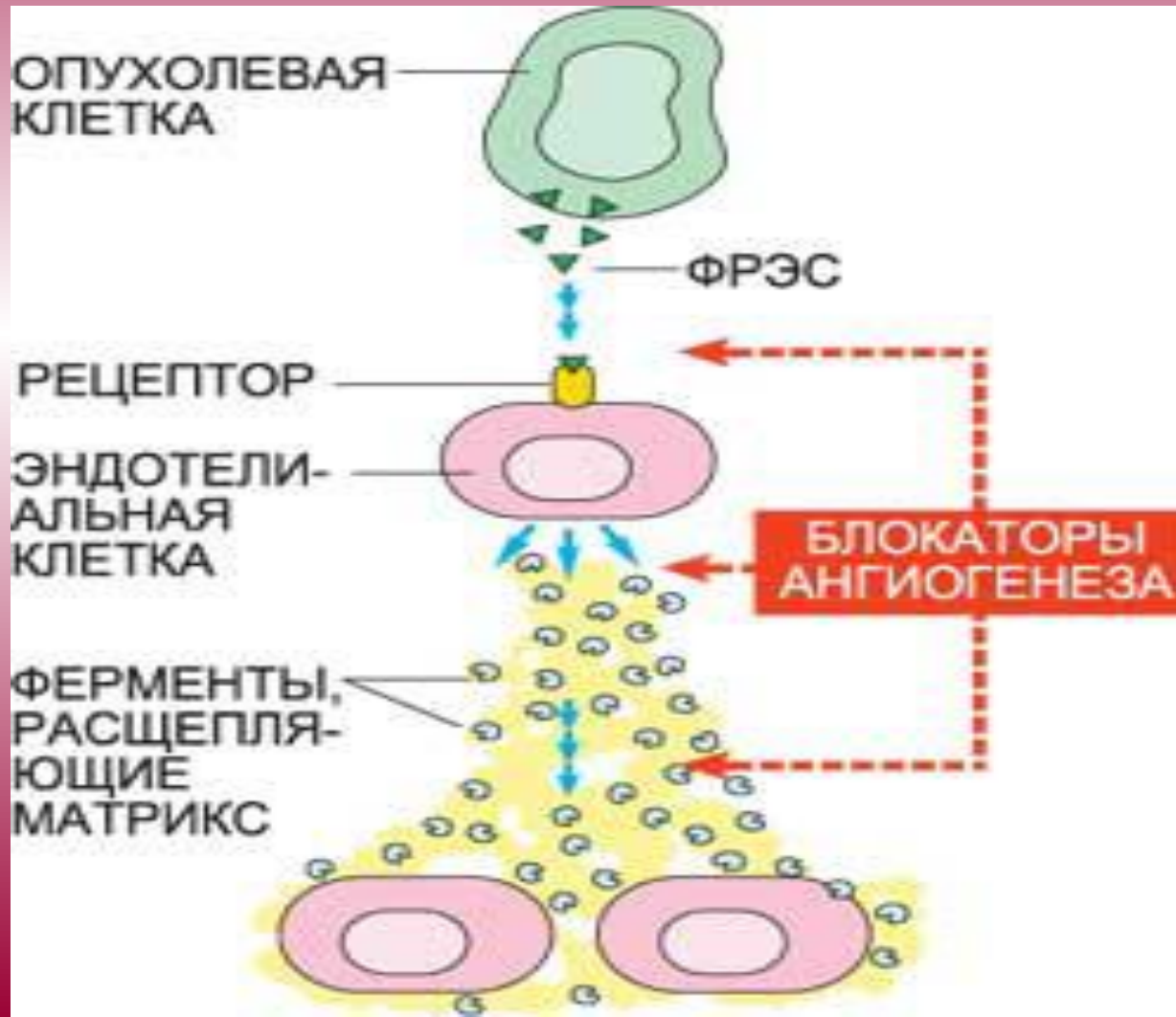
Традиционные способы:

- Хирургический
- Химиотерапевтический
- Радиотерапевтический
- Комбинированный

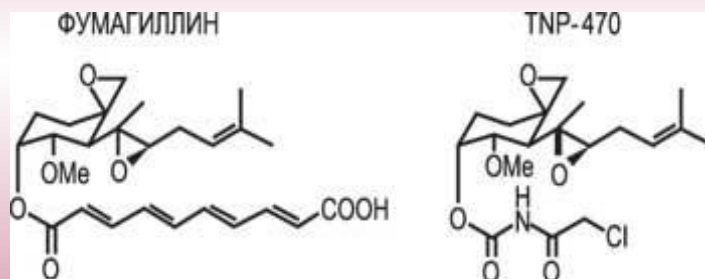
Биотехнологические способы:

- Активация генов-супрессоров
- Активация проапоптотических генов
 - Разработка препаратов блокирующих ангиогенез в опухолях и др.

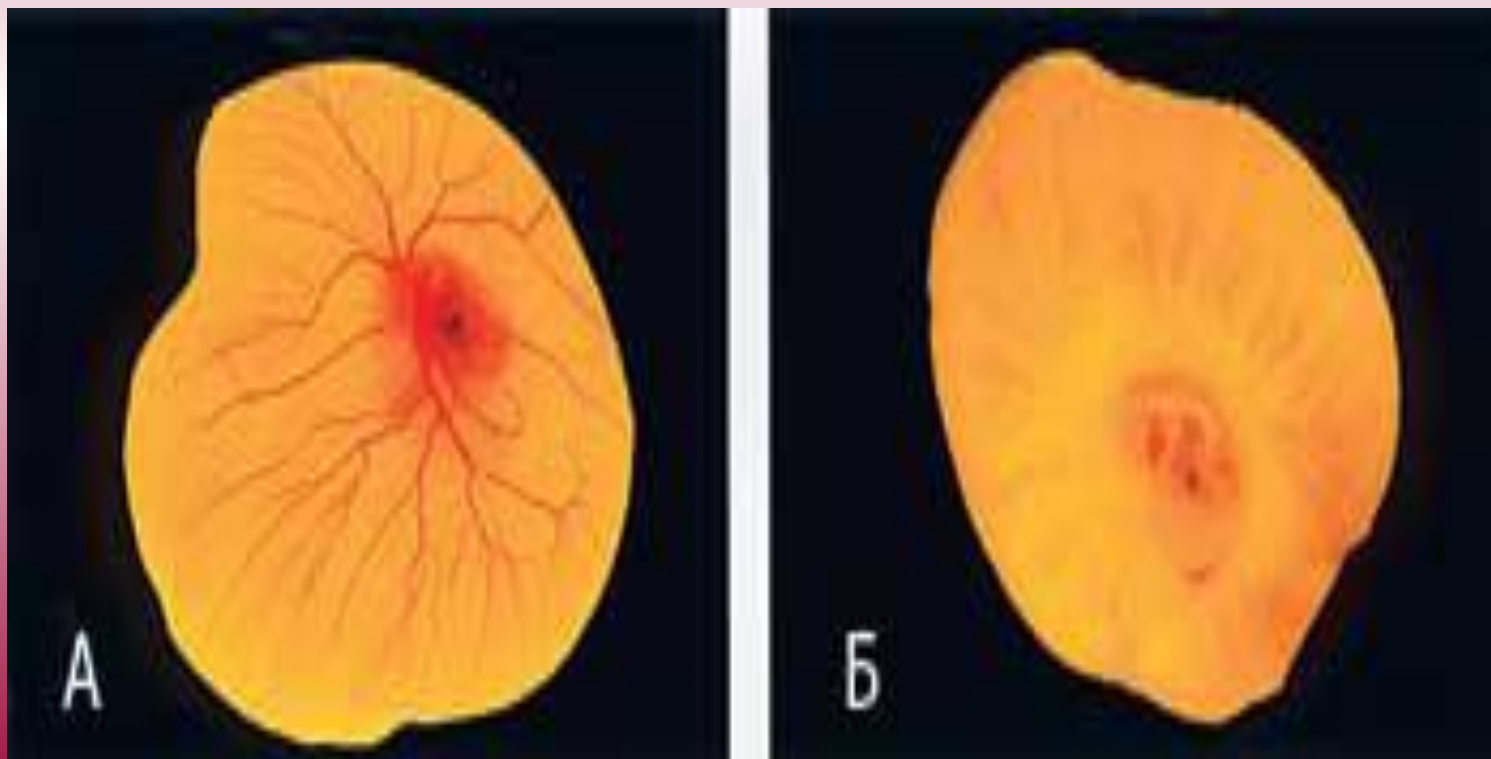
В настоящее время ученые проверяют возможность применения различных **блокаторов ангиогенеза** в лечении рака. Блокаторы (ангиостатики) подразделяются на разные категории в зависимости от механизма их действия



Продукт метаболизма грибковых микроорганизмов
фумагиллин - один из наиболее сильных
блокаторов роста сосудов. Его синтетический
аналог TNP-470 стал первым ангиостатическим
препаратом, прошедшим клинические испытания



На фотографии показано, как природный ангиостатический препарат фумагиллин предотвращает развитие новых кровеносных сосудов на препарате ткани цыпленка (Б). А - контрольный образец



Саркомы:

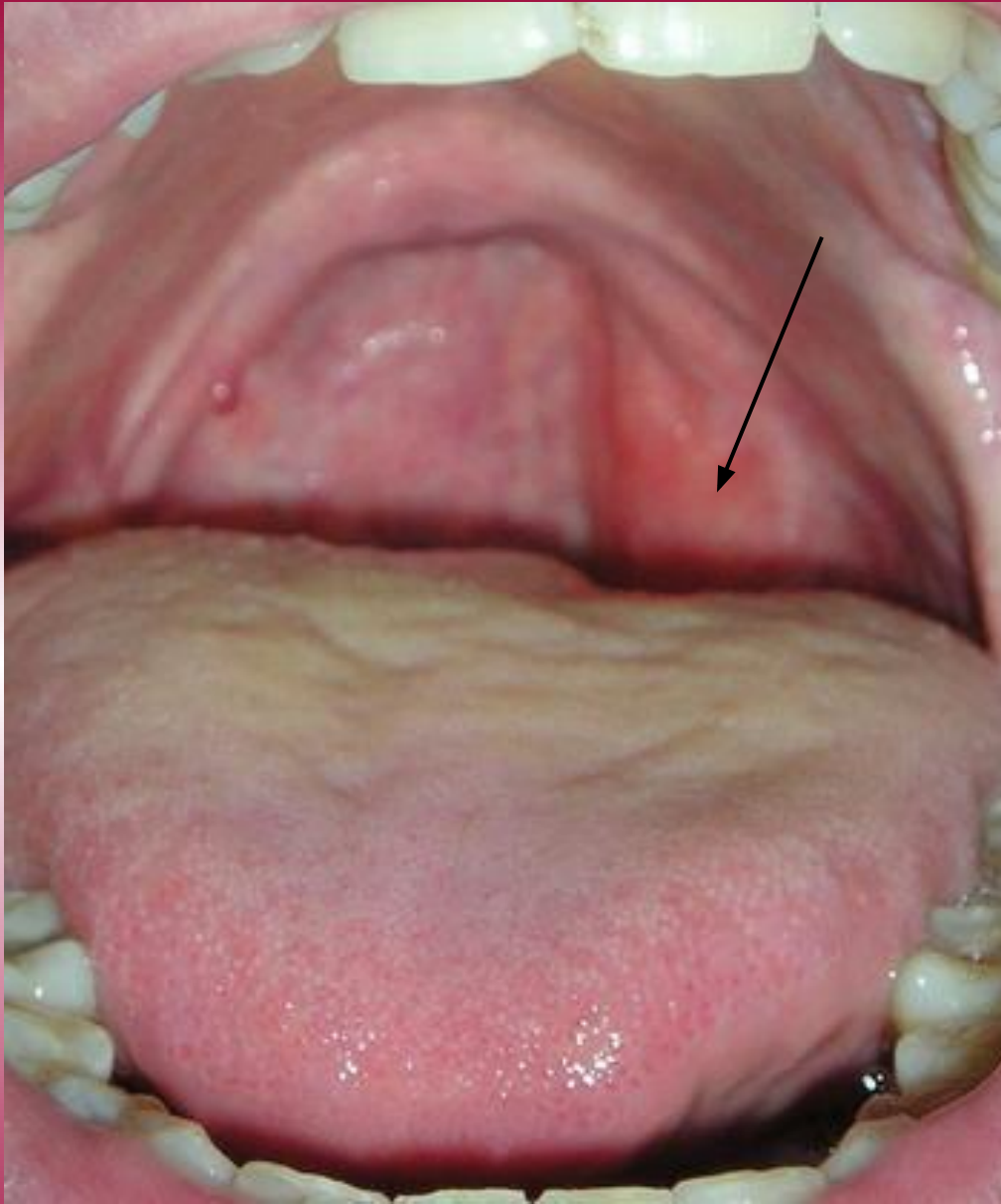


Липома





Злокачественная опухоль кожи



Красная опухоль в глотке

Кейс-стади. Задание №1.

(Выполняется группой 2-3 человека, обсуждение с аудиторией в интерактивной форме)

Больной 56 лет (рабочий завода анилиновых красителей, курит в течение 25 лет) поступил с жалобами на кровохарканье, кашель с выделением значительного количества мокроты, повышение температуры. В течение 20 лет отмечает кашель с выделением переменного количества слизисто-гнойной мокроты. 6 месяцев назад в течение недели отмечалось кровохарканье. Неделю назад вновь усилился кашель, в мокроте появились прожилки крови, повысилась температура. Больной жалуется на выраженную слабость, отсутствие аппетита, плохой сон.

Объективно: левая половина грудной клетки отстает при дыхании, в нижних отделах левого легкого притупление перкуторного звука, ослаблено дыхание. Рентгеноскопия грудной клетки: в нижнем отделе левого легкого гомогенное неинтенсивное затемнение, средостение смещено влево.

Анализ крови: Hb - 80 г/л, лейкоц. - 5.0×10^9 /л,
п/я - 5%, с/я - 68%, эоз. - 1, лимф. - 23%, мон. - 3%, СОЭ - 35 мм/час.

Вопросы:

1. Наиболее вероятное объяснение физикальных и рентгенологических данных слева?
2. Какие исследования нужны для подтверждения диагноза?
3. Какие факторы явились причиной и способствовали развитию данного заболевания?
4. Проанализируйте изменения в анализе крови больного.
5. Объясните жалобы и объективные данные больного.

Кейс-стади. Задание №2.

(Выполняется в группе 2-3 человека, обсуждение с аудиторией в интерактивной форме)

- Одним из современных подходов к лечению опухолей является фотодинамическая терапия. В числе механизмов действия оптического излучения – усиление продукции в клетках-мишенях свободных радикалов.
- Вопросы:
- 1. Какого рода повреждения белков, липидов и нуклеиновых кислот клеток могут быть зарегистрированы при проведении фотодинамической терапии.
- 2. Объясните, базирующиеся на индукции окислительного стресса в клетках, механизмы цитостатического и цитолитического эффектов фотодинамической терапии.
- 3. Что понимается под «антибластомной резистентностью организма»
- 4. Молекулярные механизмы канцерогенеза. Клеточные протоонкогены, онкогены, антионкогены.
- 5. Особенности опухолевого роста в детском возрасте (для педиатров).

Кейс-стади. Задание №3.

(Выполняется в группой 2-3 человека, обсуждение с аудиторией в интерактивной форме)

При иммуногистохимическом исследовании опухолей желудка обнаружена их ассоциация с вирусом Эпштейна-Барра.

Вопросы:

- 1. Объясните патогенез злокачественной трансформации клеток при действии онкогенных вирусов.
- 2. В чем принципиальные отличия генетических последствий действия вирусных, химических и физических канцерогенов?
- 3. Причины неэффективности иммунного надзора при опухолевых заболеваниях.
- 4. Какова роль блокаторов ангиогенеза в лечении опухолей?
- 5. Обсудите механизмы инфильтрирующего роста, метастазирования и рецидивирования опухолей.

Кейс-стади. Задание №4

(Выполняется в группой 2-3 человека, обсуждение с аудиторией в интерактивной форме)

У больного Ш., 52 года, через год после хирургического удаления раковой опухоли легкого и последующего химиотерапевтического лечения было обнаружено увеличение левых подключичных лимфоузлов. При их биопсии обнаружены раковые клетки, по структуре напоминающие клетки удаленной опухоли легкого.

Вопросы:

- **1. Как вы можете объяснить данный феномен?**
 - - развитие новой опухоли?
 - - рецидив рака легкого?
 - - метастаз рака легкого?
- **2. Обоснуйте ответ, описав возможный механизм развития феномена.**
- **3. Обсудите методы профилактики и лечение новообразований.**
- **4. Что такое паранеопластические состояния?**

Задача №1

При проведении химиотерапии у больного опухолью щитовидной железы удалось достичь цитостатического эффекта в отношении клеток первичной опухоли, но не клеток метастазов.

Вопросы:

- 1. Предложите возможный механизм развития резистентности клеток опухоли к действию химиопрепаратов.
- 2. Почему клетки метастазов опухоли обладают большей резистентностью к действию цитостатических агентов?
- 3. Что понимается под опухолевой прогрессией.
- 4. Что понимается под предраковыми состояниями.

Задача №2

Пациент И., 48 лет, курит в течение 25 лет, работает на лакокрасочном предприятии и имеет постоянный контакт с красильными веществами. Обратился в медсанчасть с жалобами на недомогание, слабость, ухудшение аппетита, боль при жевании справа. В последние три недели обратил внимание на появившийся плотный инфильтрат на нижней челюсти справа. Результаты компьютерной томографии, рентгеновского исследования позволили выявить опухолевый процесс в нижней челюсти справа, в биоптате слизистой оболочки десны справа выявлены раковые клетки.

Вопросы:

- 1. Какие факторы могли вызвать рак нижней челюсти в данном случае? Ответ обоснуйте.
- 2. Недостаточность каких механизмов противоопухолевой защиты организма могла способствовать возникновению новообразования?
- 3. Каковы этапы бластомогенеза от момента действия канцерогена на нормальную клетку слизистой оболочки полости рта до появления первой опухолевой клетки?
- 4. Причины неэффективности иммунного надзора при опухолевых заболеваниях
- 5. Какие экзо- и эндогенные факторы способствуют реализации действия канцерогена.

Задача №3

Пациент М., 56 лет, страдающий более 20 лет атрофическими изменениями слизистой оболочки полости рта – сухость, трещины, заеды, крайне малое количество слюны, предъявляет жалобы на быструю утомляемость, слабость, боли в области околоушной слюнной железы, плохой аппетит, значительное похудение в последние 4 месяца, постоянную лихорадку.

При лабораторном исследовании: анемия, лейкопения, СОЭ более 50 мм в час. При цитологическом исследовании отделяемого околоушной слюнной железы обнаружены раковые клетки.

Вопросы:

1. Почему наличие хронического атрофического процесса в полости рта способствует возникновению и развитию опухоли околоушной слюнной железы?
2. Можно ли в данном случае предполагать у пациента недостаточность механизмов антибластомной резистентности организма? Если да, то каких именно? Если нет, то почему?
3. Каковы возможные причины и механизмы развития лихорадки и анемии в данном случае?
4. Каковы механизмы развития кахексии?
5. Укажите наиболее типичные предраковые состояния.

Задача №4

Больная Б., 39 лет. Несколько дней тому назад обнаружила у себя в левой молочной железе плотное болезненное образование, что послужило поводом для обращения к врачу.

Объективно: в левой молочной железе пальпируется плотное образование округлой формы, размерами 3*4 см. Образование плотно – эластической консистенции болезненное при пальпации, спаянное с кожей и подлежащими тканями. Кожа над ним изменена. Региональные лимфатические узлы пальпируются, увеличены в размерах, болезненны. Из соска при надавливании выделяется кровянистая жидкость с неприятным запахом.

Вопросы:

- 1. Какой патологический процесс можно предполагать в данном случае?
- 2. Клеточные протоонкогены, онкогены и антионкогены. Молекулярные механизмы канцерогенеза.
- 3. Какие существуют теории этиологии опухолевого процесса?
- 4. Механизмы антибластомной резистентности организма.
- 5. Причины неэффективности иммунного надзора при опухолевых заболеваниях.

Задача №5

Пациент М., 56 лет, страдающий более 20 лет атрофическим гастритом с пониженной кислотностью, стал предъявлять жалобы на быструю утомляемость, слабость, плохой аппетит, боли в эпигастрии, быструю насыщаемость при еде, тошноту, значительное похудение в последние месяцы, постоянную лихорадку.

При лабораторном исследовании: Нв 98г/л, Л $16 \cdot 10^9$ г/л, СОЭ 52 мм/час. Гастроскопия – сглаживание рельефа слизистой оболочки пилорического отдела желудка и наличие диффузной опухоли с изъязвлением в центре (в виде блюдца).

Вопросы:

- 1. Какой патологический процесс можно предполагать у пациента?
- 2. Почему длительное течение хронического атрофического гастрита является предопухолевым состоянием?
- 3. Какие механизмы антибластомной резистентности организма нарушены у пациента?
- 4. Какие механизмы развития анемии, лейкоцитоза, ускорения СОЭ у больного?
- 5. Каковы механизмы возможной раковой кахексии?

Лабораторная работа.

- **Тема:** Изучение морфологического атипизма опухолей на примере опухоли в области турецкого седла (гипофиз), острого лимфобластного лейкоза, злокачественной эпителиальной опухоли.
- **Цель работы:** получение навыков выявления характерных черт морфологического атипизма опухолевых клеток.
- **Обсуждение в интерактивной форме**

Биологические особенности опухолей - опухолевый атипизм - включает:

1. Атипизм размножения.
2. Атипизм дифференцировки.
3. Атипизм роста опухолей.
4. **Метаболический атипизм** (*нарушение всех видов обмена; интенсивный синтез онкобелков, появление эмбриональных белков, нарушение функции кейлонов*).
5. **Энергетический атипизм** (*изменение способа ресинтеза АТФ, феномен субстратных «ловушек», снижение содержания в клетках опухолей цАМФ*).
6. **Физико-химический атипизм** (*увеличение содержания воды, снижение содержания Ca^{2+} , увеличение содержания K^+ , снижение pH*).
7. **Функциональный атипизм.**
8. **Антигенный атипизм.**
9. **Морфологический атипизм.**

Морфологический атипизм.

❖ *Тканевый атипизм* -

сам по себе, без клеточного атипизма, характерен только для доброкачественных опухолей. Заключается в нарушении нормальных взаимоотношений паренхимы и стромы тканей.

❖ *Клеточный атипизм* -

характерен для злокачественных опухолей. Проявляется полиморфизмом — разной формой и размерами клеток (клеточный полиморфизм) и ядер (ядерный полиморфизм), гиперхромией ядер; характерны хромосомные aberrации, увеличение количества свободно лежащих в цитоплазме рибосом, участвующих в синтезе белков, увеличение числа митозов, появление различных по величине и форме митохондрий.

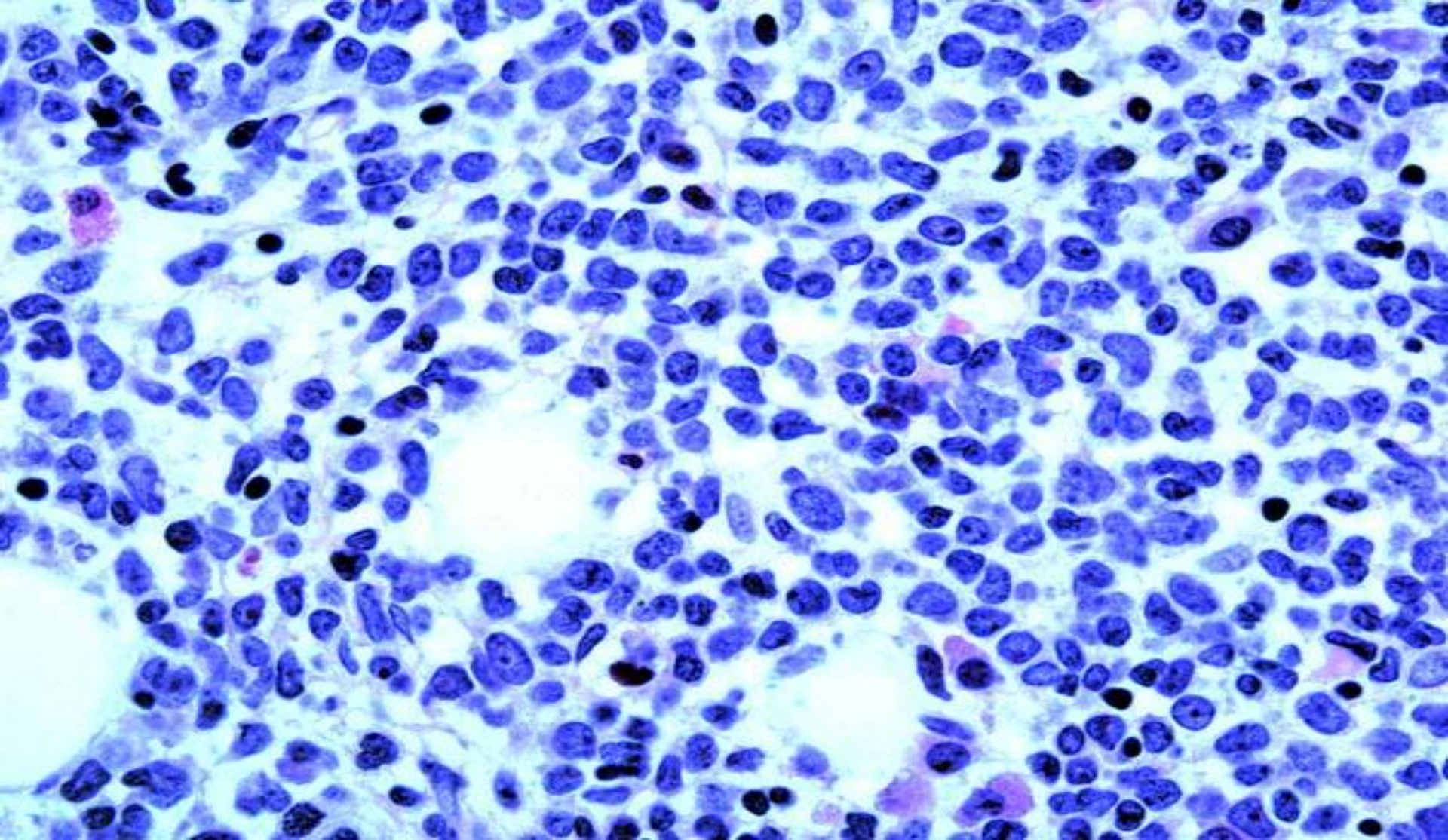
Крайнее проявление клеточного атипизма – метаплазия.

Задача 1. Женщина 39 лет с жалобами на быструю утомляемость и потерю веса. Анализ мазка периферической крови: лейкоциты $2,9 \cdot 10^9/\text{л}$; эритроциты $2,9 \cdot 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин 90 г/л; гематокрит 26%; лейкоцитарная формула: нейтрофилы 59,7%, лимфоциты 25,2%, моноциты 13,2%, эозинофилы 0,6%, базофилы 1,3%.

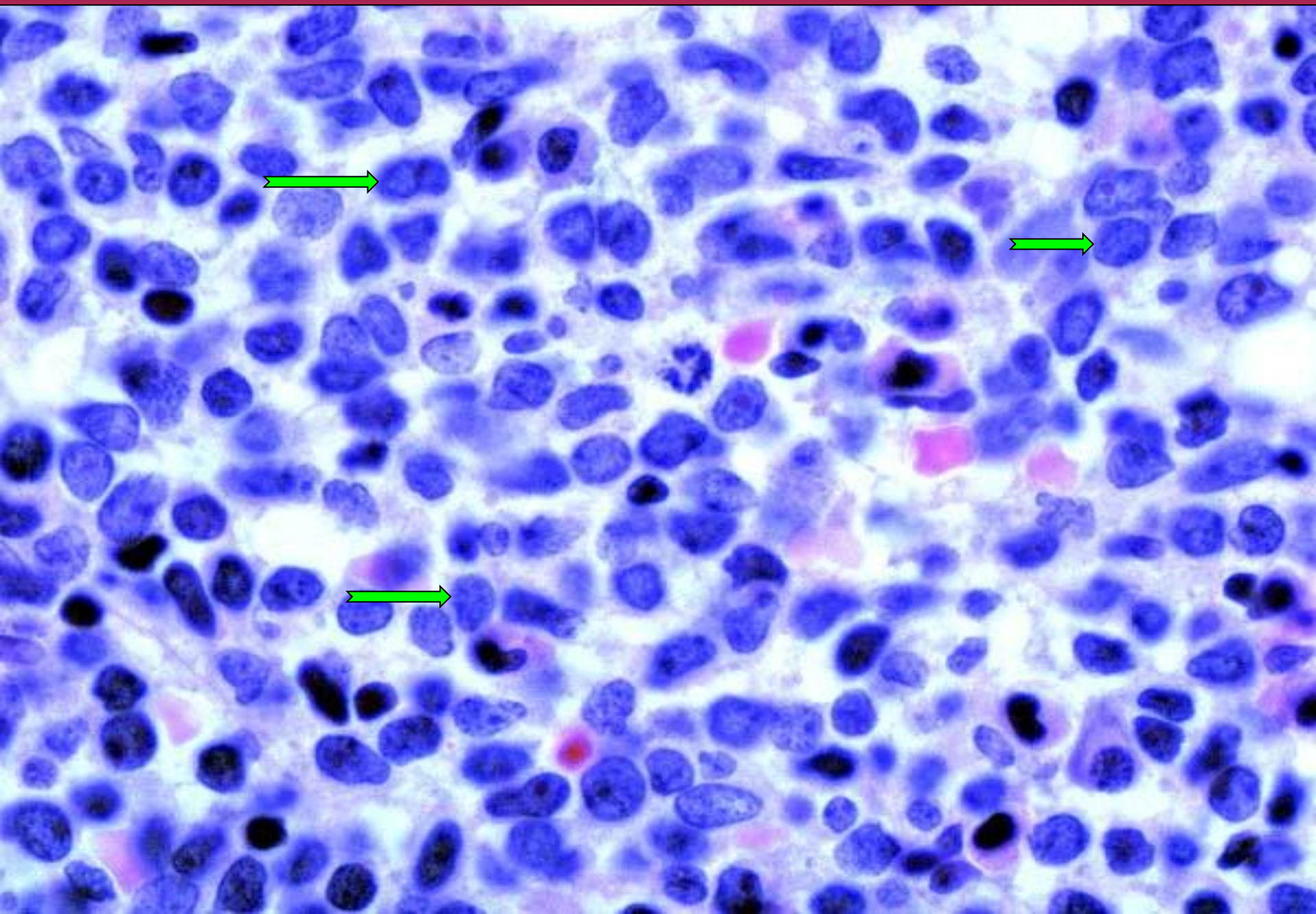
Диагноз: острый лимфобластный лейкоз.

Биопсия костного мозга:

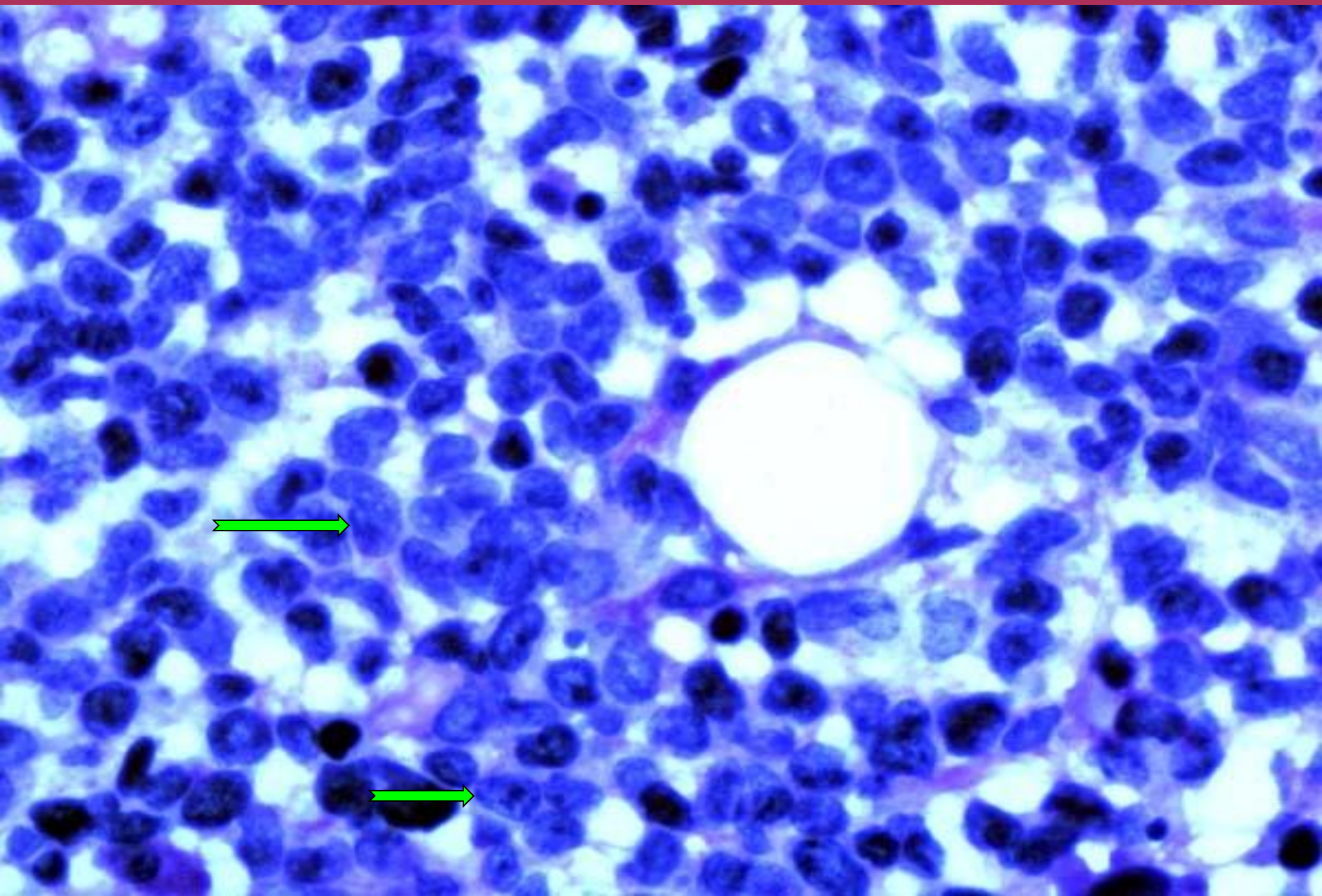
Слайд 1. В мазке костного мозга - преимущественно бластные клетки (95%).



Слайд 2. Выявляются клетки с признаками митоза.



Слайд 3. Ядра некоторых клеток имеют складчатый вид.



Задание по задаче 1.

- 1. Коротко записать данные условия задачи.**
- 2. Зарисовать клетки с признаками митоза (по слайду 2).**
- 3. Зарисовать клетки со складчатым ядром (по слайду 3). О чем свидетельствуют подобные изменения?**
- 4. Дать характеристику признакам морфологического (клеточного) атипизма, найденным на слайдах. Перечислить и охарактеризовать признаки клеточного атипизма, появлением которых сопровождается нарастание степени злокачественности опухоли.**

Задача 2.

Женщина 35 лет с симптомами акромегалии. Начало заболевания – около года тому назад.

Объективно: утолщение концевых фаланг пальцев, увеличение челюстей, боли в области суставов и шеи.

Лабораторные данные подтвердили наличие гипотиреодизма, вторичного гипогонадизма, сахарного диабета и анемии.

Данные МРТ – опухоль (18 мм в диаметре) в области турецкого седла.

Диагноз: СТГ- продуцирующая аденома гипофиза.

В течение 3 месяцев была проведена терапия соматостатином, что привело к некоторому улучшению общего состояния. Тем не менее, уровень инсулиноподобного фактора роста I (маркер акромегалии) оставался на патологическом уровне, поэтому была проведена резекция опухоли.

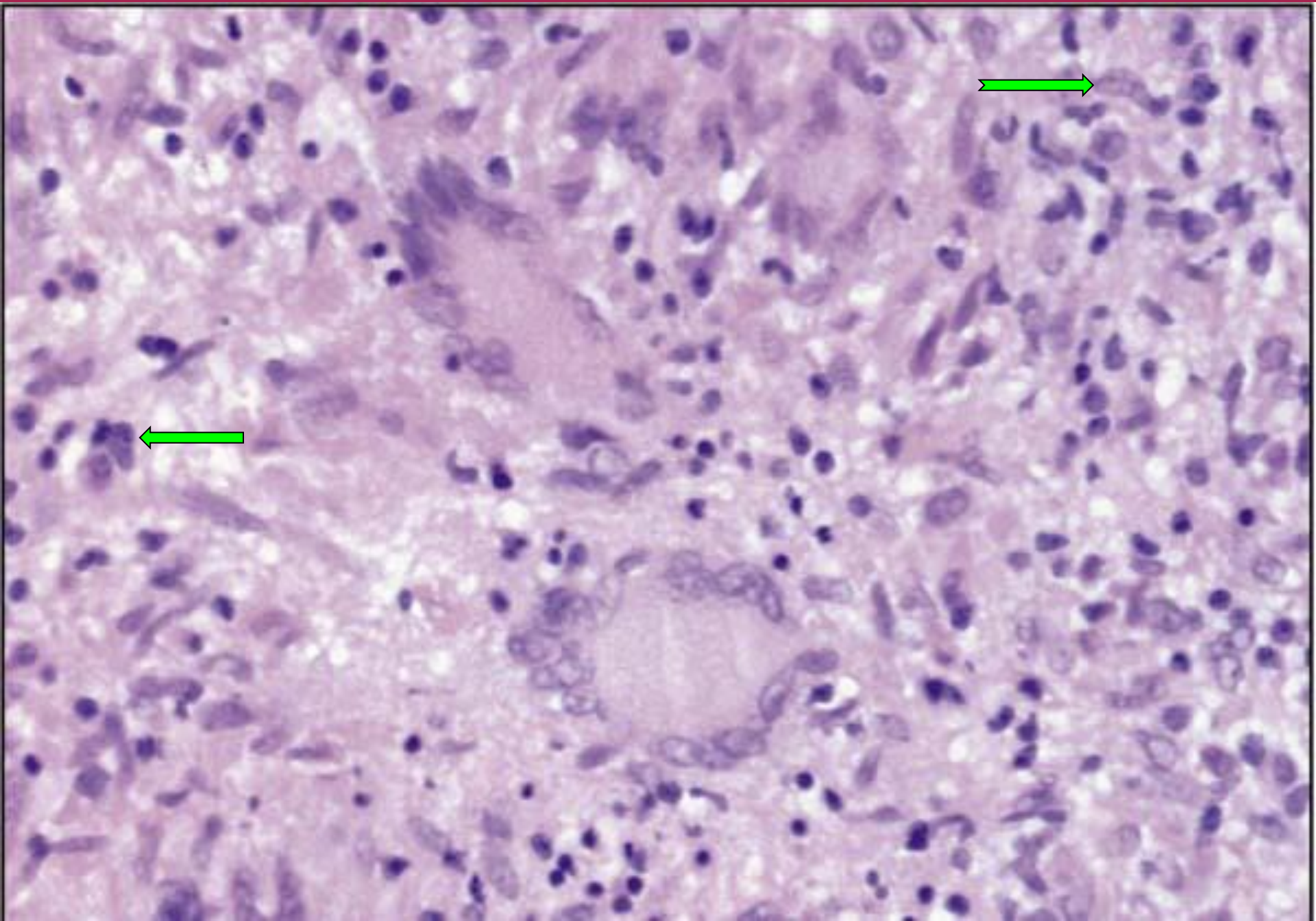


К слайду 1.

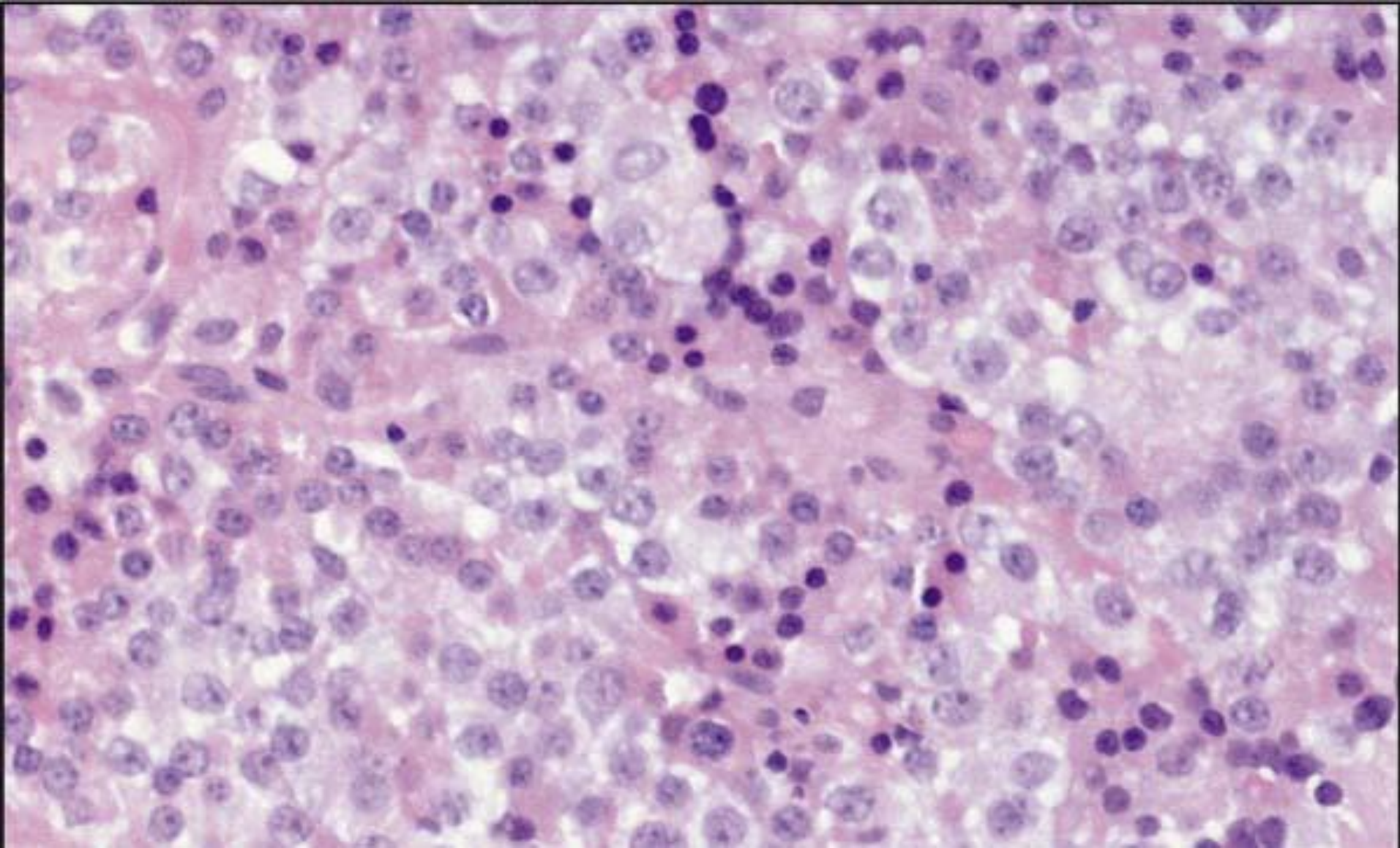
При гистологическом исследовании были обнаружены как опухолевые так и воспалительные изменения.

Большая часть опухоли представлена остаточными ацинусами аденогипофизарных клеток, окруженными интактным ретикулюмом, кроме того, выявлены скопления удлинённых, веретенообразных клеток, с цитоплазмой, подобной цитоплазме эозинофилов и слабобазофильными ядрами. Гистиоциты окружены лимфоцитами и плазматическими клетками. Среди клеток имеются гигантские многоядерные клетки. См. слайд 1.

Слайд 1.



Слайд 2. Меньшая часть патологически измененного участка состоит из скоплений хромофобных клеток со слабогранулированной цитоплазмой и немногочисленных, расположенных рядом с ядром, вакуолей. В этих клетках выявлены большие ядра с выраженным полиморфизмом.

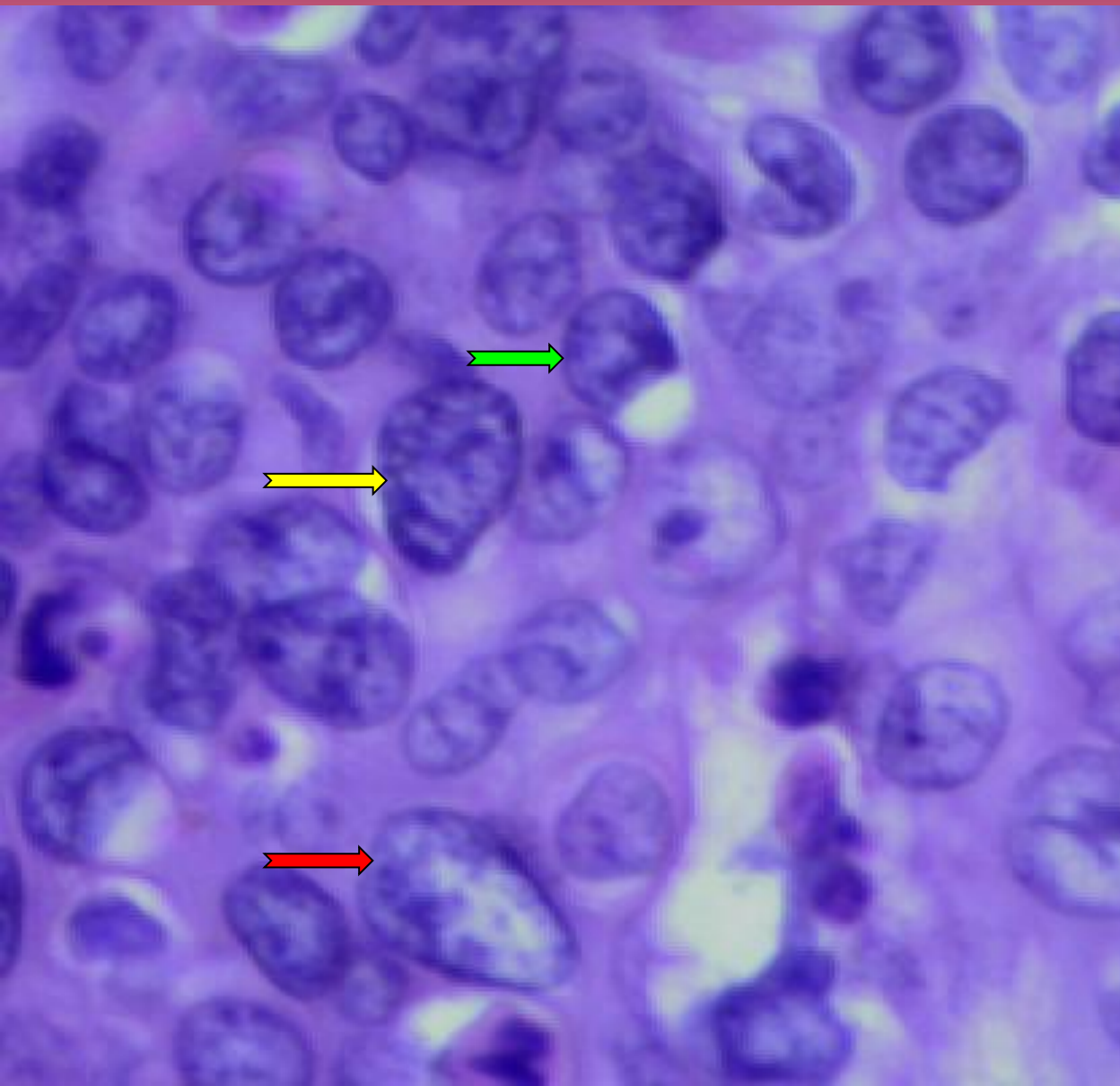


Задание по задаче 2.

- 1. Коротко записать условие задачи.**
- 2. Зарисовать гиганскую многоядерную клетку (по слайду 1). Почему возникают и о чем свидетельствуют данные признаки клеточного атипизма?**
- 3. Зарисовать вакуолизированные клетки с крупными ядрами (по слайду 2). Объяснить данные признаки клеточного атипизма.**
- 4. Дать характеристику различным видам морфологического атипизма (перечень видов атипизма см.на слайде №2 лабораторной работы).**

Задача 3.

Плоскоклеточный рак – злокачественная эпителиальная опухоль.



Клетки разного размера и формы. Ядра неравномерной величины, различной степени окраски, местами гиперхромные, утратившие структуру хроматина (глыбки черного цвета) (→). Встречаются ядра-тени и ядра, распавшиеся на мелкие зерна (→). Цитоплазма неравномерной окраски. Обнаруживаются дистрофические изменения клеток, цитоплазма которых приобретает пенистый или мелкозернистый вид (→), местами лизируется, а ядра подвергаются пикнозу.

Задание по задаче 3.

- 1. Зарисовать клетки с перечисленными признаками клеточного атипизма (см. слайд).**
- 2. Охарактеризовать признаки клеточного атипизма, появление которых указывает на нарастание степени злокачественности опухоли.**

ТЕСТЫ ИТОГОВОГО УРОВНЯ:

- **1. КАКИЕ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ПРИЗНАКОВ ХАРАКТЕРНЫ ДЛЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ**
- **1) активация функции ткани, окружающей опухоль**
- **2) метастазирование, инфильтративный рост**
- **3) массивная гибель опухолевых клеток**
- **4) опухолевая трансформация**

- **1. МЕТАСТАЗЫ ФОРМИРУЮТСЯ**
- **1) из вновь образованных опухолевых клеток**
- **2) из перенесенных клеток первично опухоли**
- **3) из перенесенных клеток другого организма**

- **2. УВЕЛИЧЕНИЕ ОБЪЕМА КЛЕТОК ТКАНЕЙ, ОРГАНОВ – ЭТО**

- 1) атрофия
- 2) дистрофия
- 3) гиперплазия
- 4) гипертрофия

- **2. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛИ ТЕМ ВЫШЕ, ЧЕМ МЕНЬШЕ**

- 1) дифференцированность опухолевых клеток
- 2) степень анаплазии опухолевых клеток
- 3) выражена инкапсуляция опухоли
- 4) все ответы правильные

- 3. ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫМ И СТАДИЯМИ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) трансформация →
индукция →
прогрессия

- 2) промоция →
инициация →
пролиферация

- 3) инициация →
промоция →
прогрессия

- 4) индукция →
активация →
пролиферация

- 3. В ХОДЕ ПРОГРЕССИИ ОПУХОЛИ УМЕНЬШАЕТСЯ

- 1) ее злокачественность

- 2) скорость ее роста

- 3) степень дифференцировки клеток

- 4) все ответы неправильные

- **4. СПОСОБНОСТЬ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ОТДЕЛЯТЬСЯ ОТ ОСНОВНОГО ОЧАГА И РАСПРОСТРАНЯТЬСЯ ПО ОРГАНИЗМУ НАЗЫВАЕТСЯ**
 - **1) анаплазия**
 - **2) метаплазия**
 - **3) метастазирование**
 - **4) инкапсуляция.**

- **4. ОРГАН, В КОТОРОМ РЕЖЕ ВСЕГО НАБЛЮДАЕТСЯ ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ, ЭТО**
 - **1) печень**
 - **2) мозг**
 - **3) сердце**
 - **4) почки**

- **5. ПОЯВЛЕНИЕ В ОРГАНИЗМЕ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК СОПРОВОЖДАЕТСЯ**
- **1) иммунодепрессией или иммунодефицитом**
- **2) растормаживанием инициатора клеточного деления**
- **3) формированием опухолевого узла**
- **4) все ответы верные**

- **5. БИОХИМИЧЕСКАЯ АТИПИЯ ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ ПРОЯВЛЯЕТСЯ В**
- **1) активизации ферментов аэробного гликолиза**
- **2) уменьшении pH**
- **3) постоянном синтезе нуклеиновых кислот**

- **6.БИОХИМИЧЕСКИЙ АТИПИЗМ ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ ПРОЯВЛЯЕТСЯ**

- 1) прекращением синтеза нуклеиновых кислот
- 2) аэробным гликолизом
- 3) антигенным упрощением
- 4) все ответы верные

- **6.ВЕРОЯТНОСТЬ КАНЦЕРОГЕНЕЗА МОЖЕТ БЫТЬ ПОВЫШЕНА ПРИ**

- 1) иммунодефиците Т-системы лимфоцитов
- 2) иммунодефиците В-системы лимфоцитов
- 3) угнетении процесса фагоцитоза
- 4) всех перечисленных

- **7.К
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ
ОПУХОЛЯМ
ОТНОСЯТСЯ**

- **1) рак и саркома**
- **2) папиллома и киста**
- **3) глиома и аденома**
- **4) фиброма и миома**

- **7. КАКОВЫ
ОСОБЕННОСТИ
ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО
ОБМЕНА
ОПУХОЛЕВОЙ
КЛЕТКИ**
- **1) усиление
пентозофосфатного
пути получения
энергии**
- **2) усиление гликолиза
в присутствии
кислорода**
- **3) усиление
окислительного
фосфорилирования**
- **4) усиление
окислительного**

- **8. ПРИ УМЕНЬШЕНИИ ДОЗЫ ВВЕДЕННОГО В ОРГАНИЗМ КАНЦЕРОГЕНА ВОЗМОЖНОСТЬ ОБРАЗОВАНИЯ ОПУХОЛИ УМЕНЬШАЕТСЯ, ГЛАВНЫМ ОБРАЗОМ, ЗА СЧЕТ**

- **1) увеличение латентного периода возникновения опухоли**
- **2) увеличение резистентности организма**

- **8. ОСНОВНОЕ ИЗМЕНЕНИЕ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА В ОПУХОЛЯХ**

- **1) усилен синтез белка**
- **2) ослаблен синтез белка**
- **3) синтезируются только специфические белки**
- **4) синтезируются только неспецифические**

- 9.КАКОЕ ИЗ НИЖЕ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ЯВЛЯЕТСЯ КОКАНЦЕРОГЕНОМ

- 1) диметилбензантрацен
- 2) бензпирен
- 3) диметиламиноазобензол
- 4) кротоновое масло

- 9.КАКОЕ КАНЦЕРОГЕННОЕ ВЕЩЕСТВО ЧАЩЕ ДРУГИХ ВСТРЕЧАЕТСЯ В ПРОДУКТАХ СГОРАНИЯ ТАБАКА, В ВЫХЛОПНЫХ ГАЗАХ АВТОМОБИЛЕЙ, В КОПЧЕНОСТЯХ

- 1) диметилбензантрацен
- 2) 2-Нафтиламин
- 3) афлатоксин
- 4) бензпирен

- **10. КАКОЙ ИЗ НИЖЕ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ЯВЛЯЕТСЯ ОБЯЗАТЕЛЬНЫМ КОМПОНЕНТОМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО РОСТА**

- **1) усиление разрастания соединительной ткани**

- **2) лимфоидная инфильтрация тканей**

- **3) инфильтрация**

- **10. В ОСНОВЕ РАЗВИТИЯ ДИСПЛАЗИИ КЛЕТОК ЛЕЖИТ НАРУШЕНИЕ**

- **1) процесса мейоза или митоза**

- **2) генетической программы деятельности клеток**

- **3) процесса дифференцировки и созревания клеток**

- **4) все ответы правильные**

ОТВЕТЫ

1-2

2-4

3-3

4-3

5-4

6-2

7-1

8-1

9-4

10-4

1-2

2-2

3-3

4-3

5-4

6-4

7-2

8-1

9-4

10-4

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!