

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

ЛИХОРАДКА

Зав. кафедрой – проф. Вастьянов Р. С.

УБЕДИТЕЛЬНАЯ ПРОСЬБА!



Патология терморегуляции

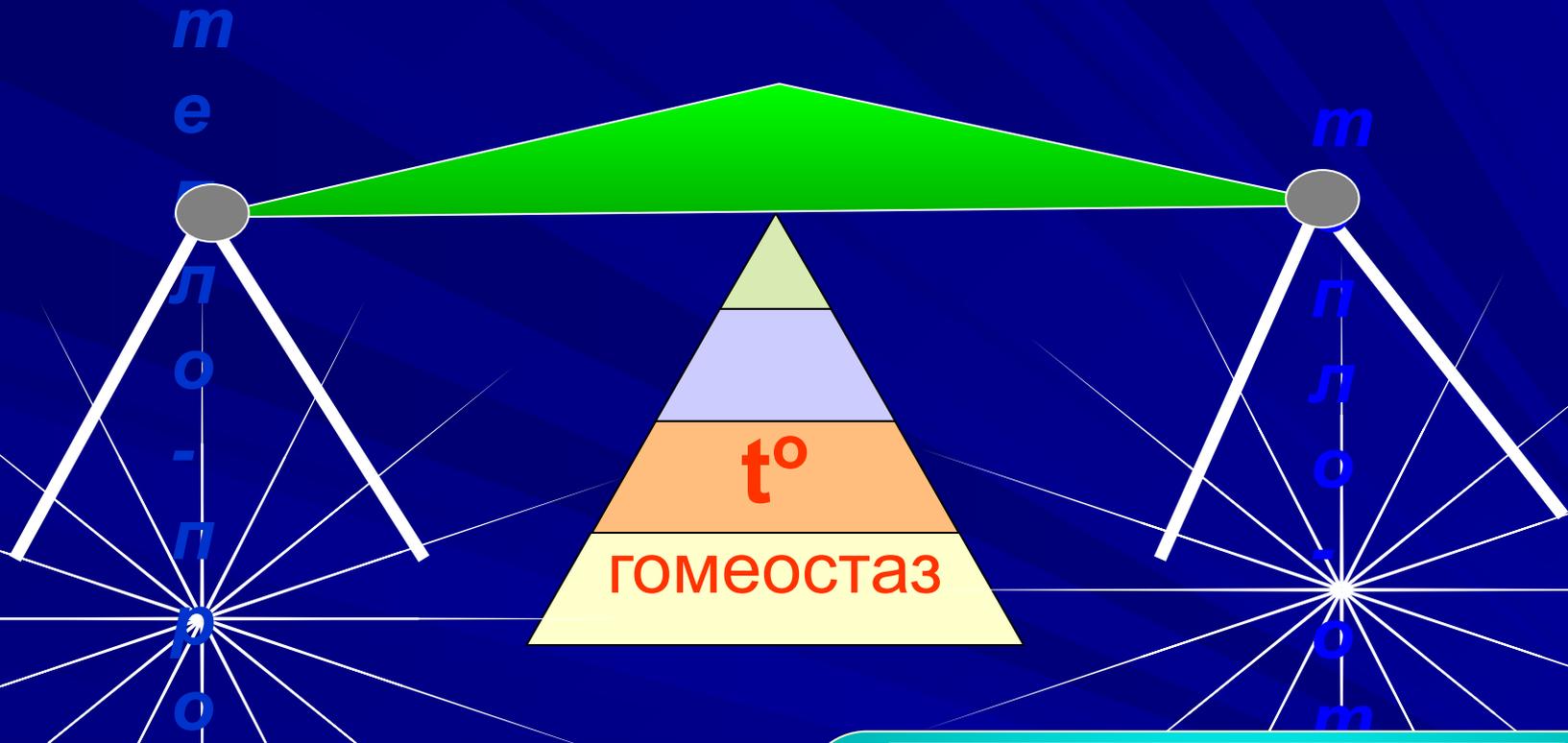
- Лихорадка

(*pyros* – греч. *febris* – лат.)

- Гипертермия

- Гипотермия

ТЕРМОРЕГУЛЯЦИЯ



обмен веществ

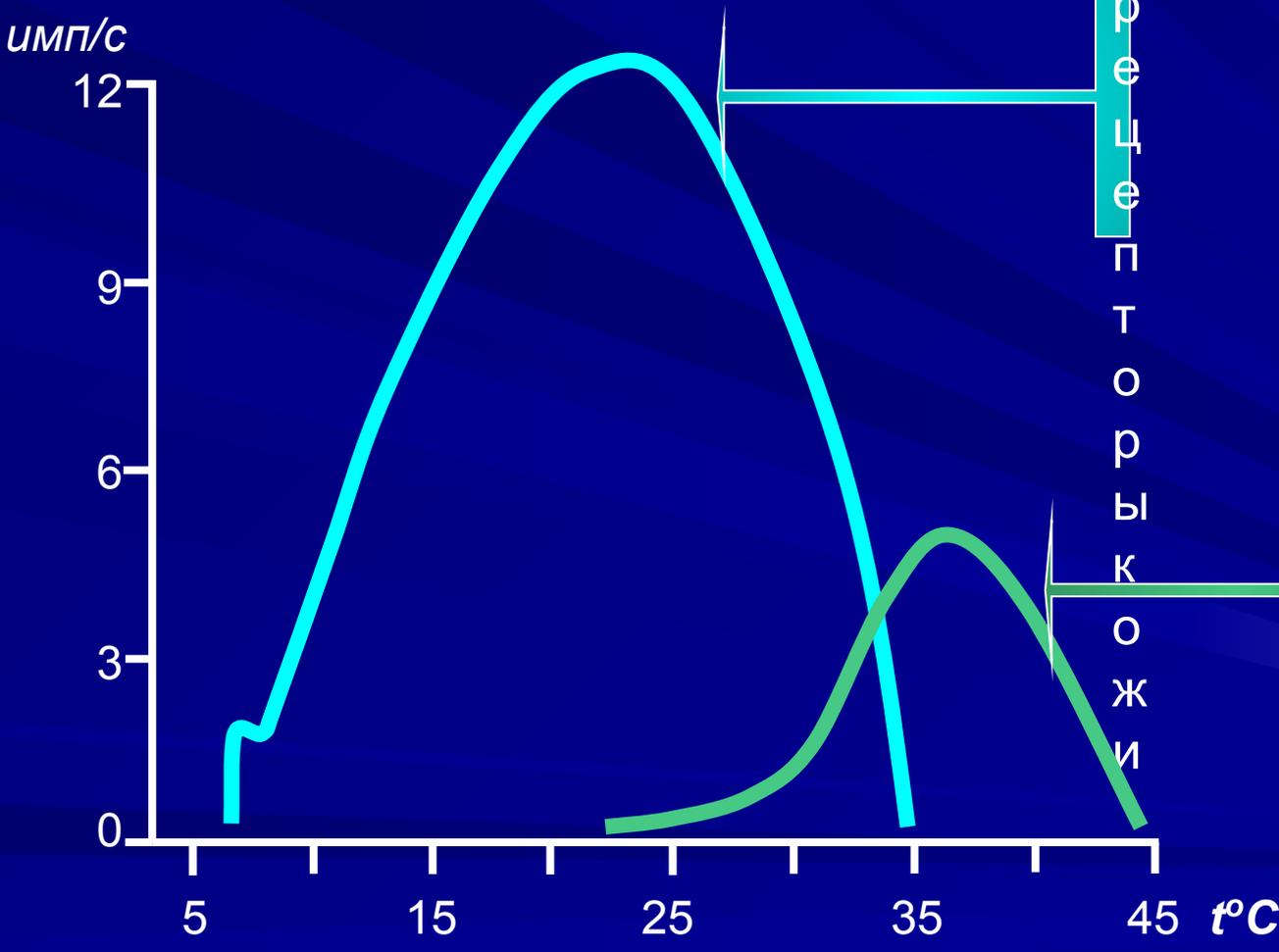
мышечный термогенез

теплоизлучение 60%

теплопроводение 20%

испарение 20%

ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ ЗВЕНО ТЕРМОРЕЦЕПЦИИ



Д
В
Ы
е
р
е
ц
е
п
т
о
р
ы
к
о
ж
и

Т
е
п
л
о
в
ы
е
р
е
ц
е
п
т
о
р
ы

30 000

250 000

количество рецепторов

0

Механизмы терморегуляции

терморецепторы

ГИПОТАЛАМУС

Нервная и
эндокринная
регуляция

- усиление метаболизма
- разобщение окисления/фосфорилирования
- мышечная дрожь

- расширение сосудов кожи
- потоотделение

ТЕПЛОПРОДУКЦИЯ

обмен веществ

мышечный термогенез

ТЕПЛООТДАЧА

теплопроводение

теплоизлучение

испарение

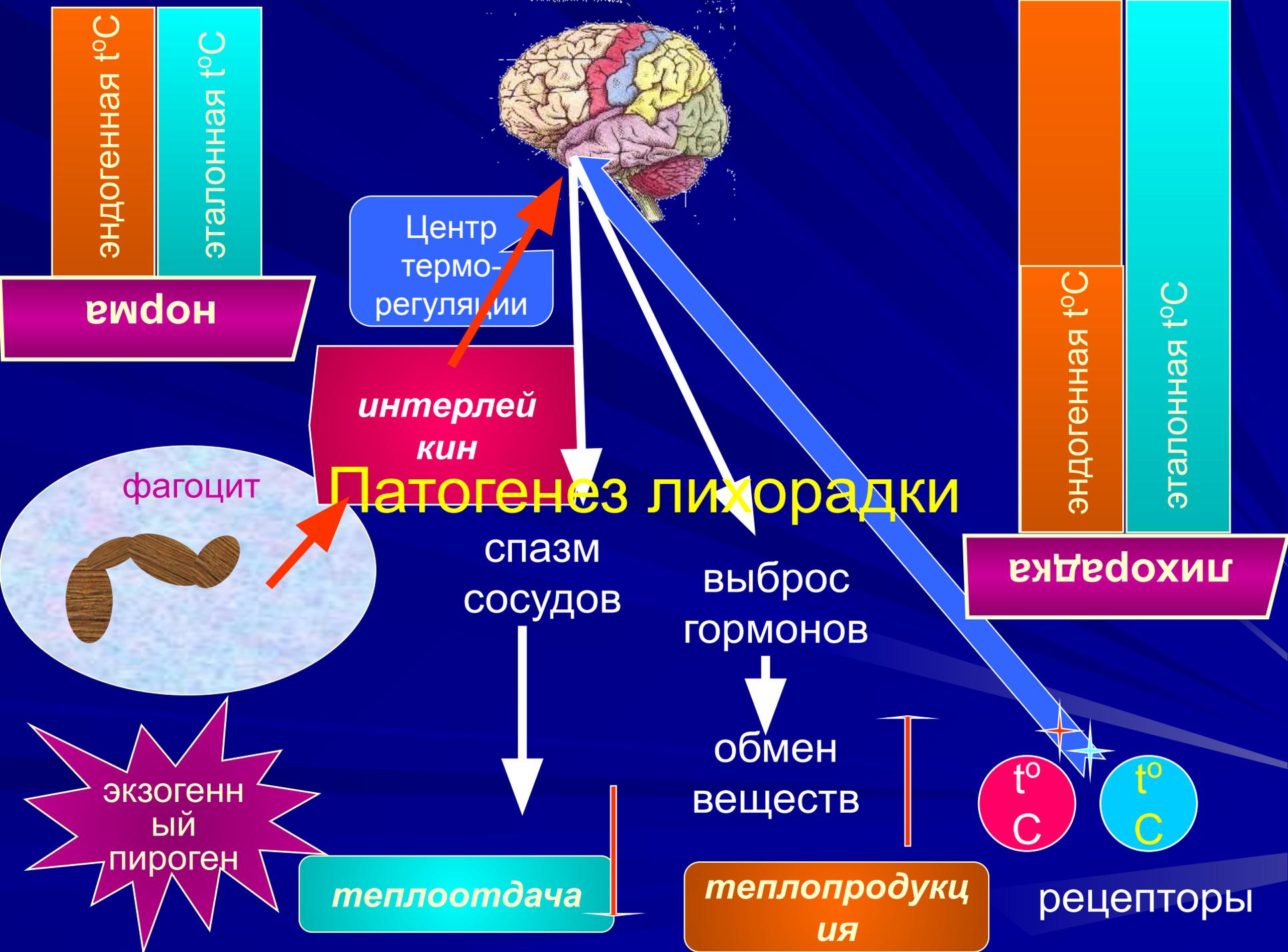
ЛИХОРАДКА

ТИПОВОЙ патологический процесс
выражающийся в активном
повышении температуры тела в
результате перестройки центров
терморегуляции под влиянием
пирогенных веществ

- **ЛИХОРАДКА** обусловлена смещением постоянной установочной точки температурного гомеостаза на более высокий уровень при сохранении механизмов терморегуляции

Этиология лихорадки

- Инфекционные лихорадки – при попадании экзогенного пирогена (бактерий, грибков, *токсинов*)
- Неинфекционные лихорадки – (белковая, солевая и др.) (при ожогах, травмах, после операций, инфарктах, аллергических реакциях и т.д.)





интерлейкин-1

IL-1

1

НЕЙРОНЫ ГИПОТАЛАМУСА

циклооксигеназа

а

простагландин E₂

E₂

цАМФ

обмен веществ

t° C

холодовые рецепторы ↑ чувствительности

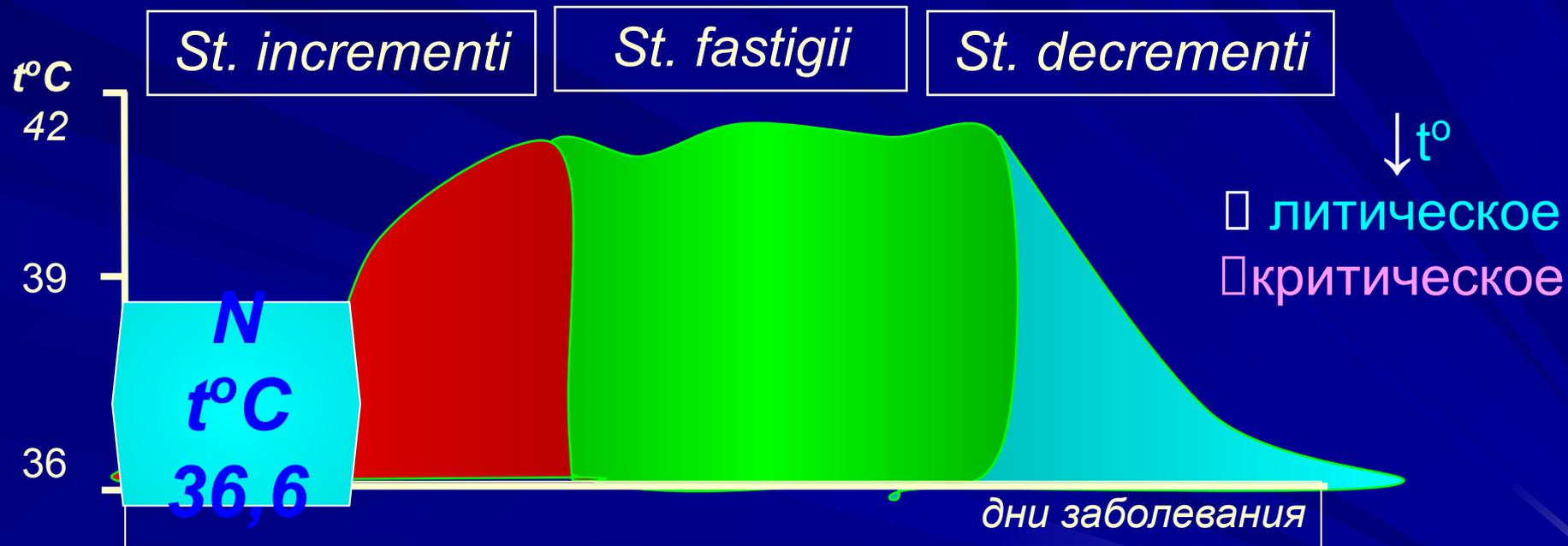
эндогенная t° C

эталонная t° C

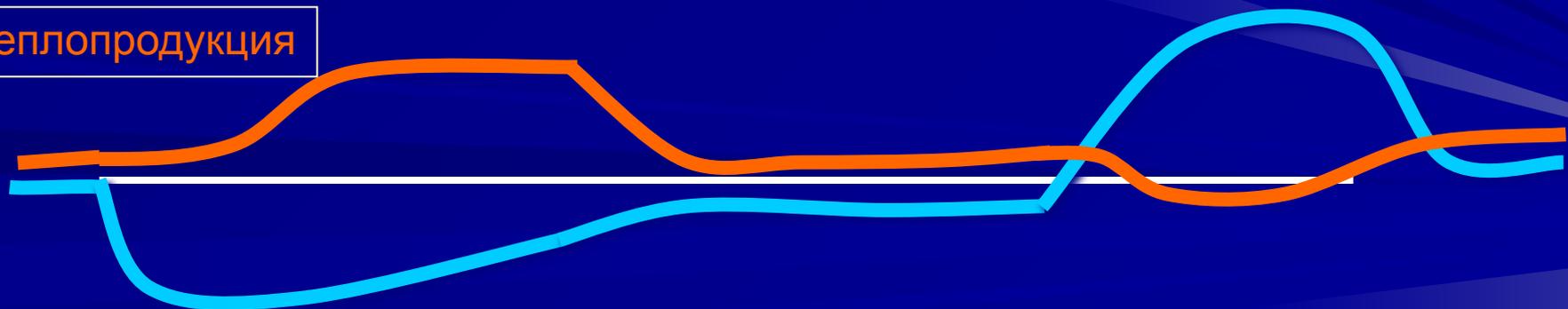
лихорадка

жаропонижающие средства

Стадии лихорадки



телопродукция



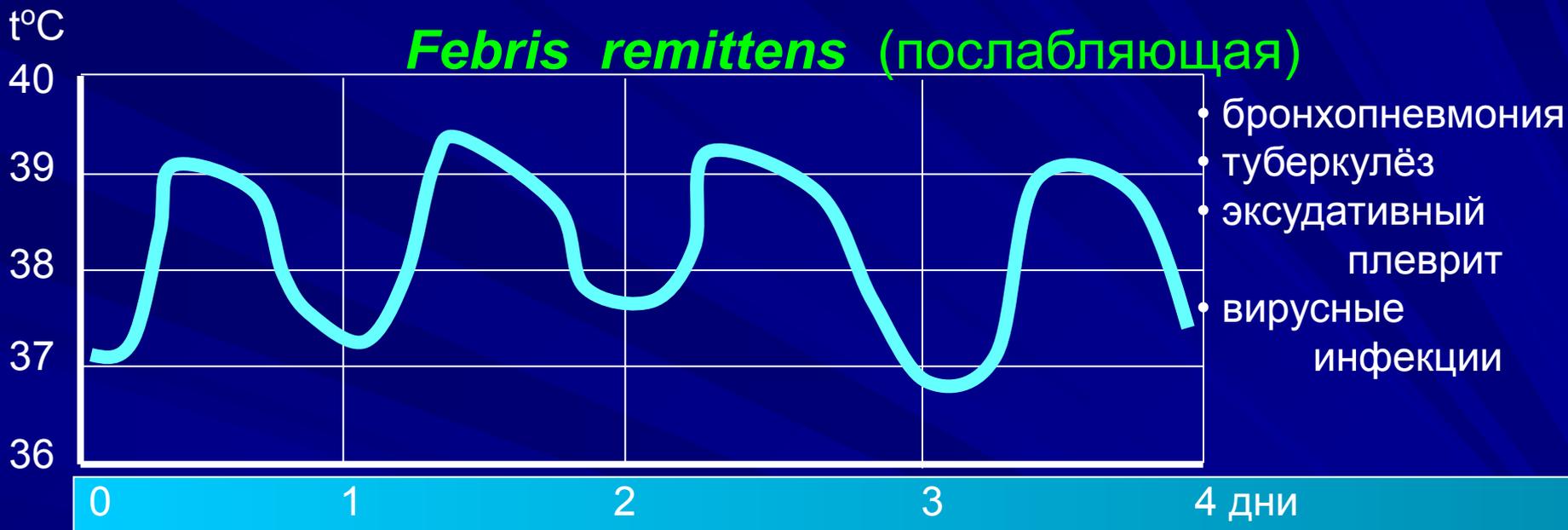
телоотдача

По степени повышения температуры во второй стадии лихорадки различают следующие ее виды:

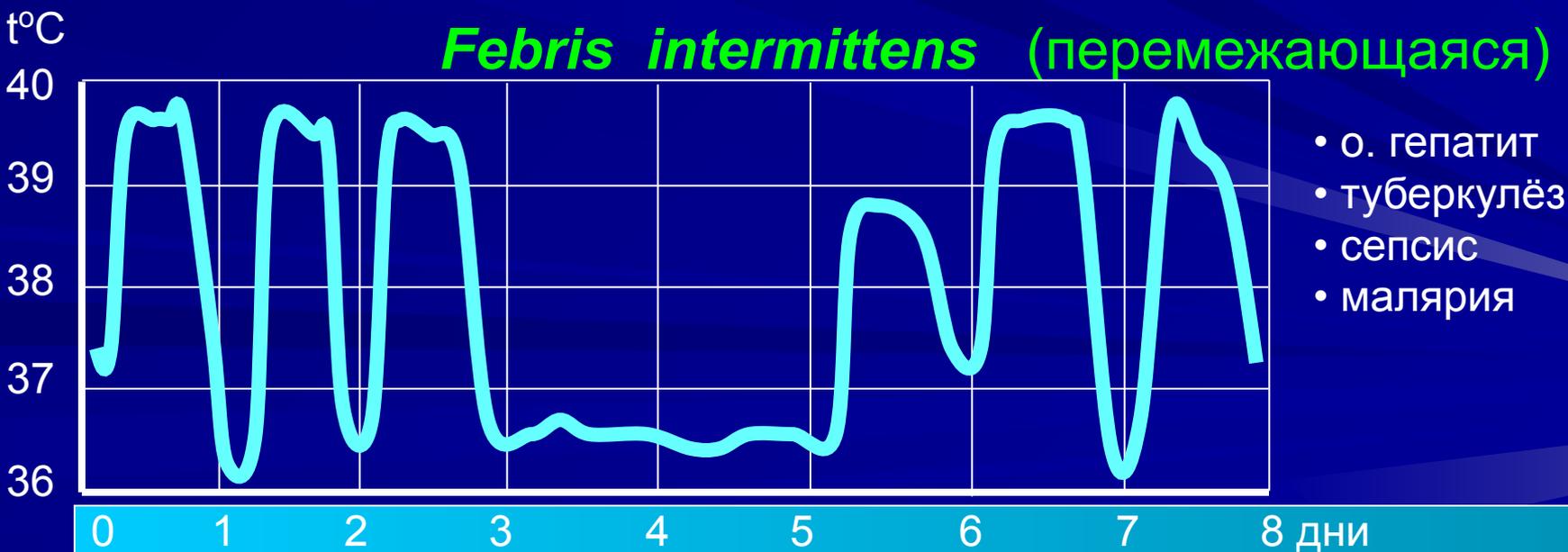
- субфебрильную $t^{\circ}\text{C}$ характеризующуюся повышением температуры до 38°C ;
- умеренную $t^{\circ}\text{C}$ (фебрильную) - с температурой $38-39^{\circ}\text{C}$;
- высокую $t^{\circ}\text{C}$ (пиретическую) - $39-41^{\circ}\text{C}$
- чрезмерную $t^{\circ}\text{C}$ (гиперпиретическую), температура тела при которой превышает 41°C .

ТЕМПЕРАТУРНЫЕ КРИВЫЕ ПРИ ЛИХОРАДКЕ

Febris remittens (послабляющая)



Febris intermittens (перемежающаяся)



ТЕМПЕРАТУРНЫЕ КРИВЫЕ ПРИ ЛИХОРАДКЕ

Febris hectica (истощающая)

t°C

42

41

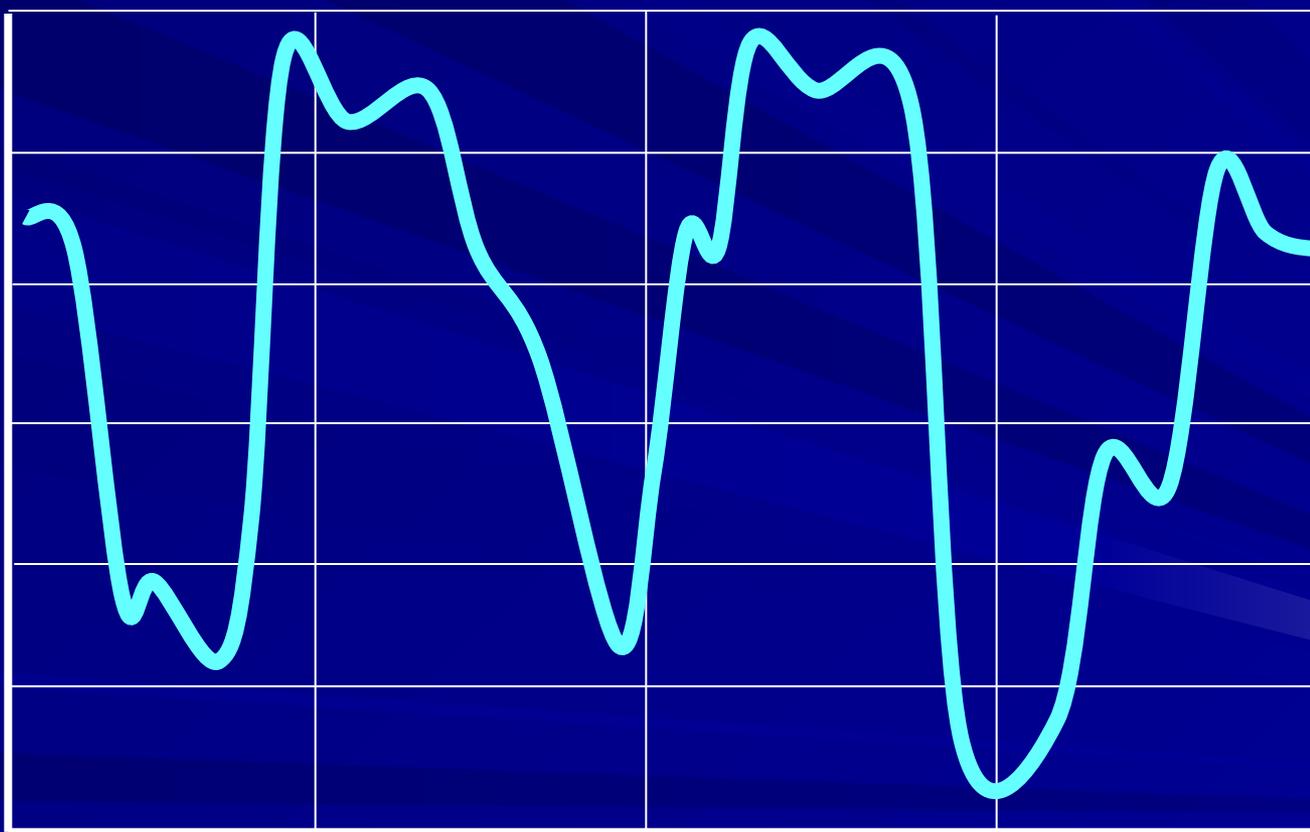
40

39

38

37

36



- сепсис
- деструктивные процессы в организме (опухоли, туберкулёз)

0 1 2 3 4 дни

Положительное значение лихорадки

- препятствует размножению многих возбудителей
- при высокой температуре снижается устойчивость микроорганизмов к лекарственным препаратам
- способствует выведению токсических продуктов (потоотделение, повышение диуреза)
- способствует повышению барьерной функции печени и синтезу в ней белков (дезинтоксикация)
- стимулирует обменные процессы в клетках и их функциональную активность
- возрастает активность фагоцитоза и иммунной системы

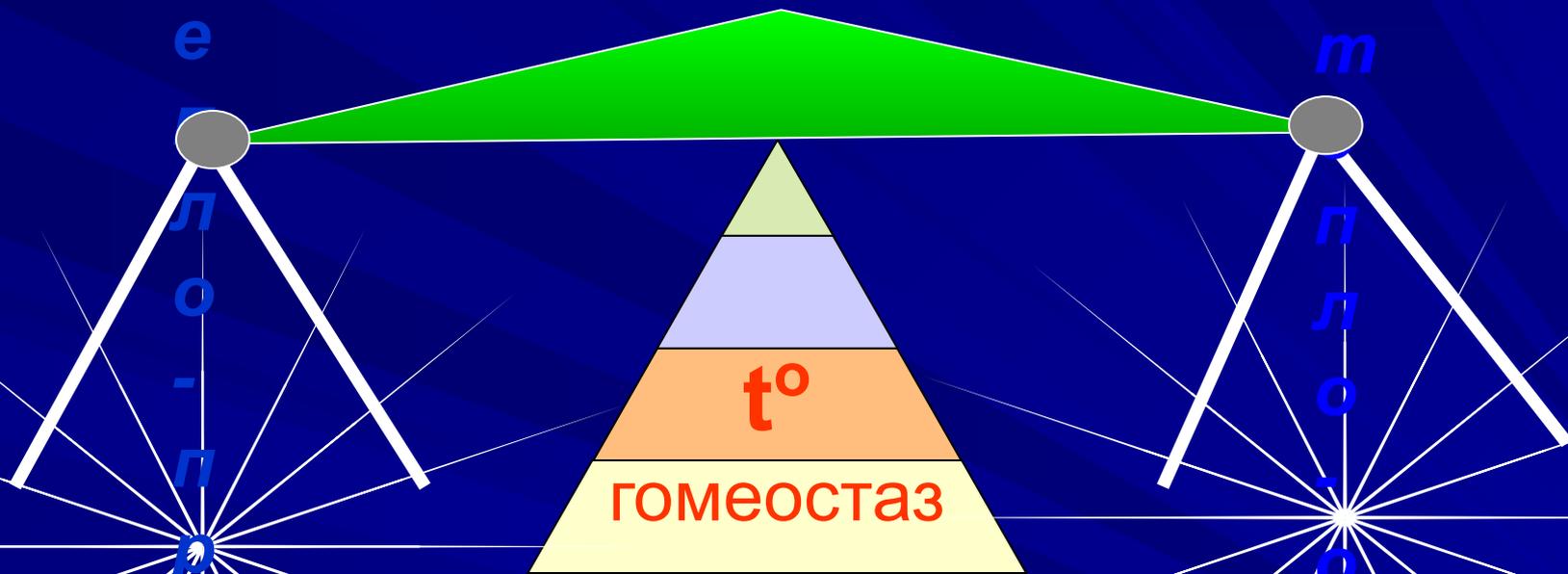
Отрицательное значение лихорадки

- При высокой температуре $> 41^{\circ}\text{C}$ может развиваться тепловая денатурация белков
- Возникает дополнительная нагрузка на сердце и сосуды
- При критическом падении температуры возможно развитие коллапса

жаропонижающую терапию следует проводить если:

- температура повышается $> 41^{\circ}\text{C}$
(возможна коагуляция белка)
- высокая температура держится
длительное время – >3 -х дней
(истощение защитных механизмов)
- имеется сопутствующая патология
сердечно-сосудистой и нервной систем
(при лихорадке на них падает
дополнительная нагрузка)

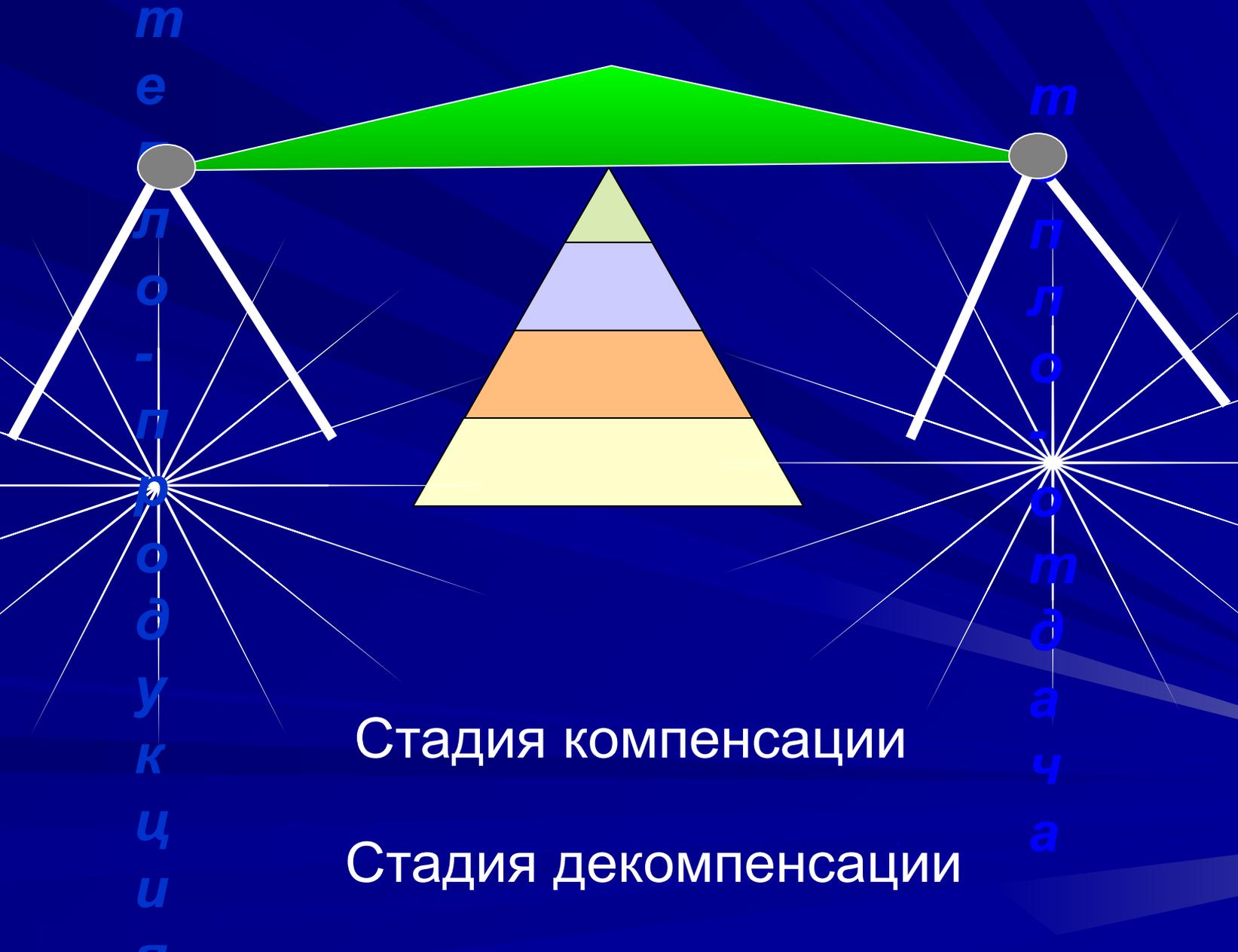
ГИПЕРТЕРМИЯ - повышение температуры тела без участия эндогенных пирогенов



Стадия компенсации

Стадия декомпенсации

ГИПОТЕРМИЯ



КАНЦЕРОГЕНЕЗ

ОПУХОЛЬ

- это типовая форма нарушения тканевого роста, возникающая под действием канцерогена, проявляющаяся патологическим разрастанием структурных элементов ткани, и характеризуется атипизмом роста, обмена веществ, структуры и функции.

**Важная характеристика любой опухоли —
цитологическая и гистологическая
дифференцировка**

**Цитологическая и гистологическая
дифференцировка опухолевых клеток
и опухолей позволяет выделять
доброкачественные и злокачественные опухоли**

Распространенность опухолей #1

- Проблема опухолевого роста (онкогенеза) — одна из наиболее серьезных, стоящих перед человечеством. Злокачественные опухоли как причина смерти находятся на втором-третьем месте (20% общей смертности) после сердечно-сосудистых заболеваний и несчастных случаев.
- Один из четырёх жителей Земли заболевает раком при общей пятилетней выживаемости 40%.
- Ежегодно на земном шаре опухоли выявляются примерно у 6 000 000 человек, а средние показатели заболеваемости в различных странах колеблются в диапазоне **190—300 на 100 000** населения.

Распространенность опухолей #2

- Наибольшее количество смертей вызывает рак лёгких (его частота растёт), за ним следуют рак толстой и прямой кишки, рак молочной железы (частота стабильна) и рак предстательной железы.
- Рак лёгких — наиболее частая причина смерти у обоих полов.

Распространенность опухолей #3

■ Частота выявления опухолей на 100 000 населения:

	Рак легкого	46,3
	Рак молочной железы	57,6
	Рак желудка	33,5
	Рак шейки матки	15,8
	Рак прямой кишки	14,3
	Гемобластозы	13,3
	Рак пищевода	5,4

Этиологические факторы опухолей

Причина

Условие
(фактор
риска)

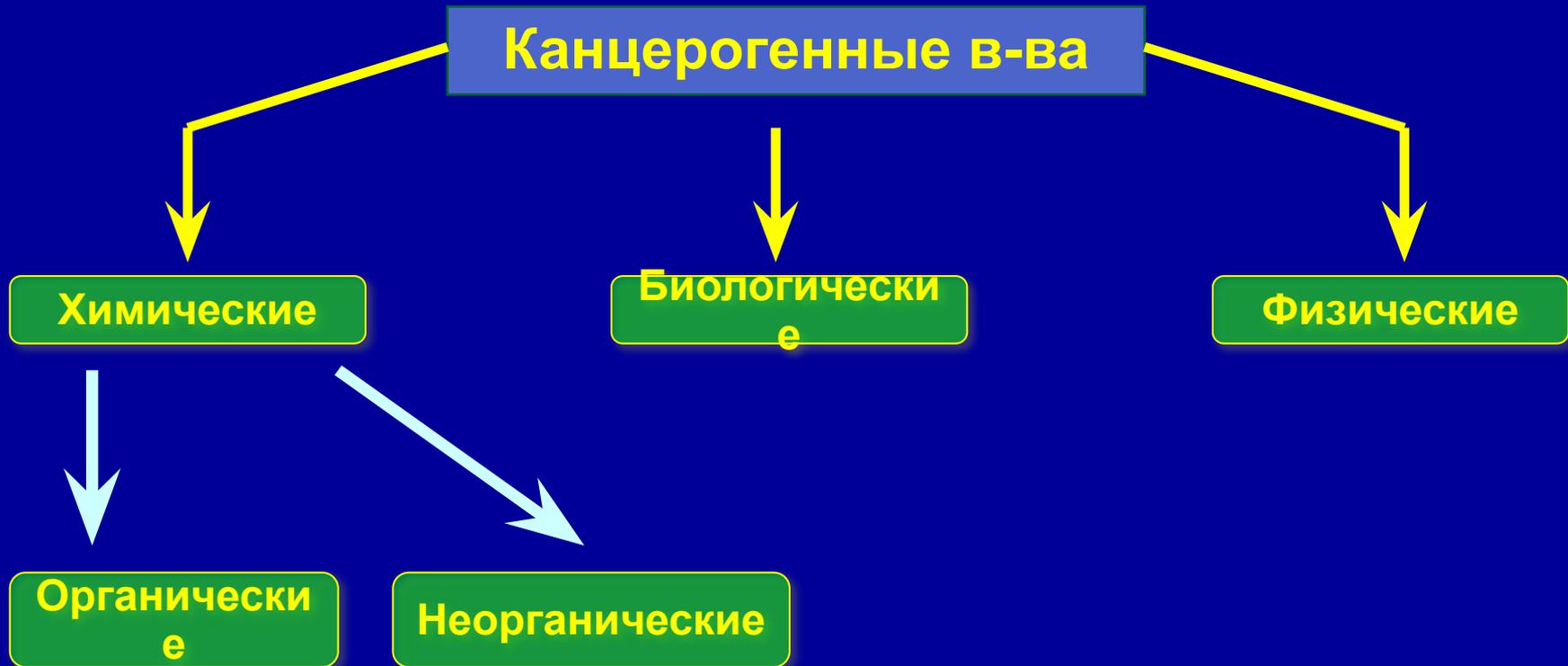
КАНЦЕРОГЕНЫ
определяющие
реактивность:

- химической
- физической
- биологической

природ
ы

Снижение эффектив-
ности антиканцеро-
генных механизмов
системы противо-
опухолевой системы
защиты организма

Классификация канцерогенов



ОСНОВНЫЕ КЛАССЫ ХИМИЧЕСКИХ КАНЦЕРОГЕНОВ



Опухолевая трансформация

- Клетки выходят из-под контроля механизма *нормальной гомеостатической регуляции* их пролиферации и становятся **опухолевыми**. Такой процесс обозначен как **опухолевая трансформация**.
- Опухолевая трансформация вызывается **канцерогенами** (от лат. cancer — рак)
- Процесс возникновения опухолей называют канцерогенезом или бластомогенезом.

Онкогены – гены, вызывающие нерегулируемое клеточное деление

Протоонкогены – это нормальные клеточные гены, способные при нарушении их структуры (трансформации в онкогены) индуцировать опухолевый рост.



ПРОДУКТЫ протоонкогенов И ВИРУСНЫХ онкогенов

Причины опухолевой трансформации

- Химические канцерогены.
- Физические канцерогены.
- Биологические канцерогены (онкогенные вирусы).

Механизмы канцерогенеза

- Переход протоонкогенов в активный клеточный онкоген происходит под влиянием различных канцерогенных факторов
- Активные клеточные онкогены программируют синтез онкобелков. **Онкобелки** — опухолевые (раковые) белки. Онкобелки в нормальных клетках функционируют как регуляторы чувствительности их рецепторов к факторам роста или как синергисты последних. Общее количество известных онкобелков — более 20.

Общие стадии патогенеза опухолей

1. **Превращение протоонкогенов в активные клеточные онкогены.**
2. **Экспрессия активных клеточных онкогенов.** Заключается в увеличении синтеза онкобелков или в синтезе структурно измененных онкобелков.

Общие стадии патогенеза опухолей

3. Трансформация нормальной клетки в опухолевую.

Происходит двухступенчато:

- на ранней стадии возникает иммортализация клеток, на более поздней стадии формируется способность клеток к трансплантации с исходом в опухоль.

Предполагаемые механизмы:

а) онкобелки соединяются с рецепторами для факторов роста и образуют комплексы, генерирующие сигналы к делению клеток;

б) онкобелки повышают чувствительность рецепторов к факторам роста или понижают чувствительность к ингибиторам роста;

в) онкобелки действуют как факторы роста.

Общие стадии патогенеза опухолей

- 4. Размножение опухолевой клетки и образование первичного опухолевого узла.**
- 5. Дальнейший рост и прогрессия опухоли.** Прогрессия — нарастание различных признаков злокачественности независимо друг от друга.

ОБЩИЕ ЭТАПЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА #1

Канцерогены
(химические,
физические,
биологические)

РНК -
содержащий
онкогенный
вирус

ДНК -
содержащий
онкогенный
вирус

РЕВЕРТАЗА

ДНК - КОПИЯ
ОНКОРНАВИРУСА
(ДНК - ПРОВИРУС)

ПРОТООНКОГЕНЫ. АНТИОНКОГЕНЫ

- депрессия антионкогена
- транслокация с-онс
- мутация с-онс
- амплификация с-онс
- инсерция гетеротопного промотора

(опухолевый генотип)

I этап:
взаимодействие
канцерогенов
с геномом клетки

II этап:
трансформация
протоонкогена
в онкоген

ОБЩИЕ ЭТАПЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА #2

III этап:
синтез и реализация
эффектов онкобелков,
опухолевая
трансформация
клетки

АКТИВНЫЙ ОНКОГЕН

ОНКОБЕЛКИ

IV этап:
деление
опухолевой
клетки

ОПУХОЛЕВЫЙ ГЕНОТИП И ФЕНОТИП

**ФОРМИРОВАНИЕ
ОПУХОЛИ**

ЭТАПЫ ХИМИЧЕСКОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

ИНИЦИАЦИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА:

- * ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КАНЦЕРОГЕНА ИЛИ ЕГО “МЕДИАТОРА” С ДНК КЛЕТКИ (протоонкогеном)
- * ОБРАЗОВАНИЕ ОНКОГЕНА:
 - иммортальность клетки
 - опухолевый генотип

ПРОМОЦИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

ЭКСПРЕССИЯ ОНКОГЕНА

ТРАНСФОРМАЦИЯ НОРМАЛЬНОЙ КЛЕТКИ В ОПУХОЛЕВУЮ
(генотипически и фенотипически)

ДЕЛЕНИЕ ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКИ

ФОРМИРОВАНИЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

ЭТАПЫ ФИЗИЧЕСКОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

ИНИЦИАЦИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА:

* ДЕЙСТВИЕ ФИЗИЧЕСКОГО АГЕНТА ИЛИ
ЕГО “МЕДИАТОРА” НА ДНК КЛЕТКИ (протоонкоген)



* ОБРАЗОВАНИЕ ОНКОГЕНА:

- иммортальность клетки
- опухолевый генотип

ПРОМОЦИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

ЭКСПРЕССИЯ ОНКОГЕНА



ТРАНСФОРМАЦИЯ НОРМАЛЬНОЙ КЛЕТКИ В ОПУХОЛЕВУЮ
(ГЕНЕТИЧЕСКИ И ФЕНОТИПИЧЕСКИ)



ДЕЛЕНИЕ ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКИ



ФОРМИРОВАНИЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

ЭТАПЫ ВИРУСНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

ИНИЦИАЦИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА:

- * ВНЕДРЕНИЕ ОНКОВИРУСА В КЛЕТКУ
- * ИНТЕГРАЦИЯ ОНКОГЕНА С ГЕНОМОМ КЛЕТКИ:
 - иммортальность клетки
 - опухолевый генотип

ПРОМОЦИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

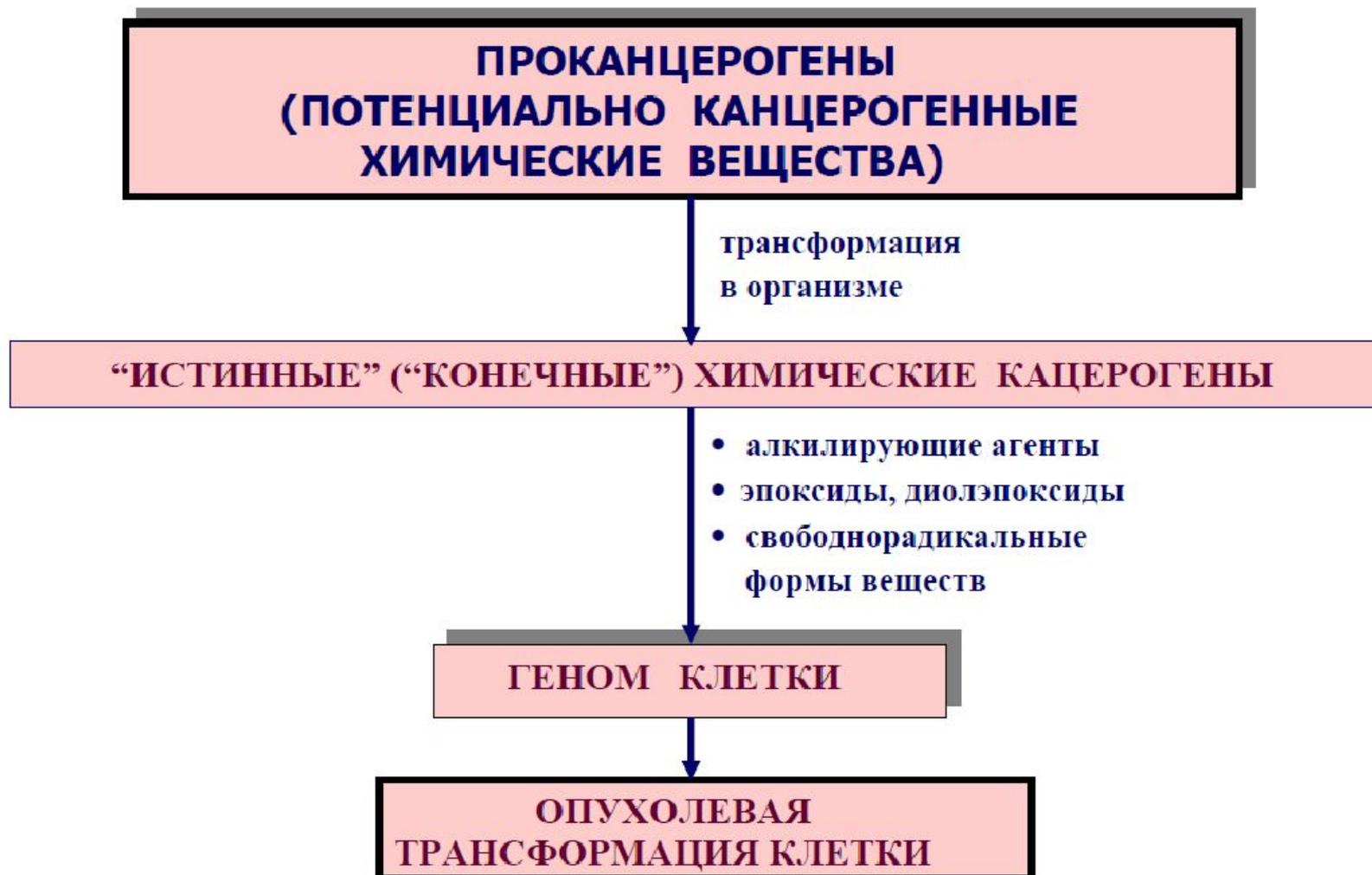
ЭКСПРЕССИЯ ОНКОГЕНА

ТРАНСФОРМАЦИЯ НОРМАЛЬНОЙ КЛЕТКИ В ОПУХОЛЕВУЮ
(генетически и фенотипически)

ДЕЛЕНИЕ ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКИ

ФОРМИРОВАНИЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

ТРАНСФОРМАЦИЯ И РЕАЛИЗАЦИЯ КАНЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ



ОПУХОЛЕВЫЙ АТИПИЗМ

(а - отсутствие чего-либо, греч. typos - образец, идеальная форма)

- * **количественное и "качественное" отличие свойств новообразования**
- * **от свойств аутологичных, нормальных,**
- * **а также от других патологически изменённых тканей.**

ВИДЫ опухолевого атипизма



ПРОЯВЛЕНИЯ атипизма роста опухолей

Атипизм
деления клеток

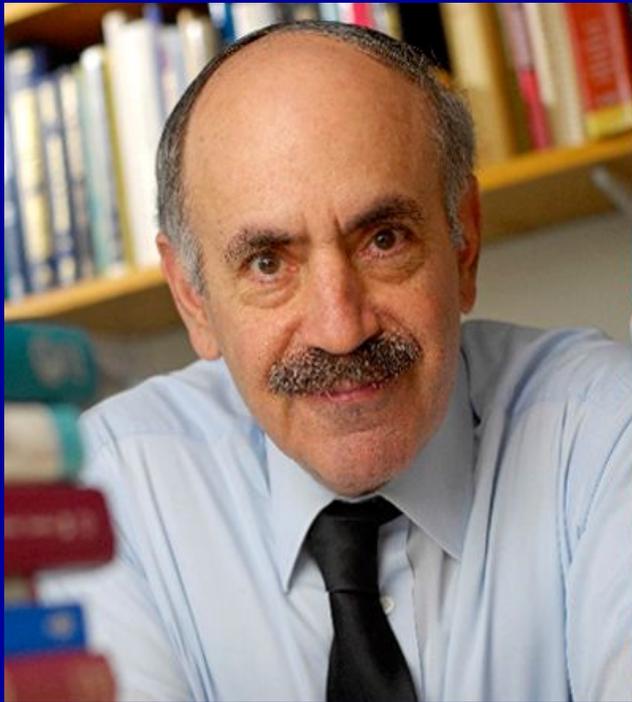
Атипизм созре-
вания клеток

Инвазивный
рост

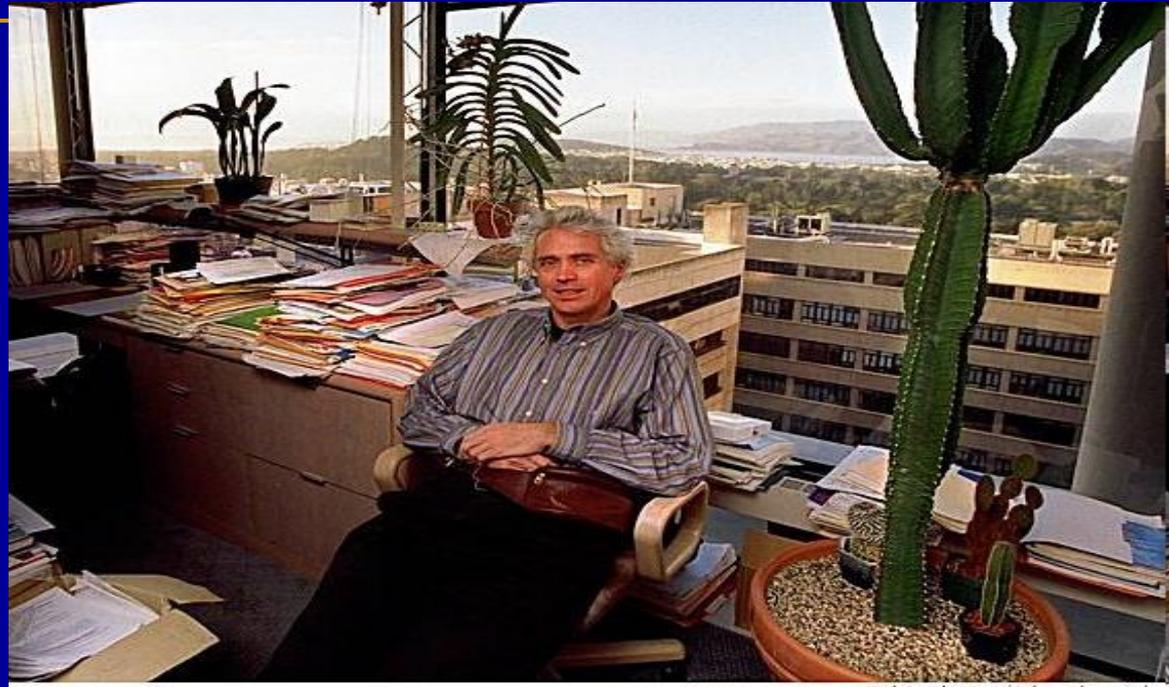
Метастази-
рование

Рецидивизи-
рование

Кахексия



Роберт Вайнберг



John O'Hara / The Chronicle

Дуглас Ханахан



Важнейшие свойства неопластической клетки, приобретаемые в ходе опухолевой прогрессии и обеспечивающие злокачественный рост

Нечувствительность к
рост-супрессирующим
сигналам

Отсутствие
репликативного старения
("иммортализация")

Самодостаточность
в пролиферативных
сигналах

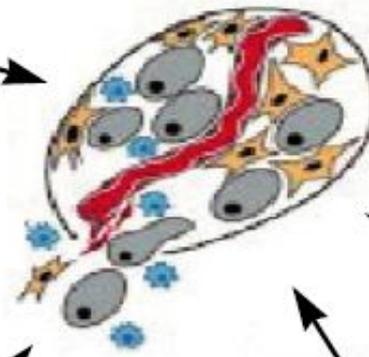
Ослабление
индукции
апоптоза

Генетическая
нестабильность

Стимуляция
неоангиогенеза

Блокирование
клеточной
дифференцировки

Изменения
морфологии/локомоции;
инвазия и метастазирование



Основные свойства опухолевых клеток

Устойчивость к ингибиторам роста

Игнорирование иммунного ответа

Постоянная пролиферация

Включение репликативного бессмертия

Дерегуляция энергетических процессов

Воспаление, стимулирующее опухоль



Активация инвазии и метастазирования

Устойчивость к апоптозу

Мутации и генетическая нестабильность

Индукция ангиогенеза

ХАРАКТЕРИСТИКА атипизма опухолей



МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ - это

- перенос клетки опухоли на расстояние от основного («материнского») узла ...
 - ... развитие опухоли того же гистологического строения в другой ткани или другом органе.
-

ПУТИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ КЛЕТОК ОПУХОЛИ

ЛИМФОГЕННЫЙ

* чаще карциномы

ГЕМАТОГЕННЫЙ

* чаще саркомы

**ТКАНЕВОЙ
(имплантационный)**

ФАКТОРЫ, детерминирующие метастазирование опухолей

Специфика
обмена
вещества
в органе

Особенности
лимфо- и
кровоснаб-
жения

Низкая эффек-
тивность меха-
низмов анти-
бластомной
резистентности

Наличие
«онкохемо-
таксинов»

СТАДИИ развития злокачественных опухолей

ПРЕДОПУХОЛЕВЫЕ РАЗРАСТАНИЯ

I

II

III

ОПУХОЛИ

IV

Диффузная
неравномерная
гиперплазия

Очаговые
пролифераты

Доброкачественные

Аденома,
папиллома,
фиброма и др.

Злокачественные

Рак,
саркома

Предрак

Стадии развития злокачественных опухолей (по Л.М. Шабалу, 1979)

Антибластомная резистентность

- свойство организма препятствовать проникновению канцерогенных агентов в клетку, её ядро и/или их действию на геном ...
 - ... обнаруживать и устранять онкогены или подавлять их экспрессию
 - ... обнаруживать и подавлять опухолевые клетки, тормозить их рост (феномен “cancer in situ”)
-

МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА

АНТИ-КАНЦЕРОГЕННЫЕ

- препятствие проникновению канцерогенов в организм, клетку, ядро
- препятствие действию канцерогенов на геном клетки

АНТИ-МУТАЦИОННЫЕ

- подавление экспрессии онкогена
- обнаружение и устранение онкогена

АНТИ-ЦЕЛЛЮЛЯРНЫЕ

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

Воспаление и опухоли

В **1863 г. Р. Вирхов** предположил, что опухоли развиваются на местах хронического воспаления.

Установлен повышенный риск развития рака при многих хронических воспалительных заболеваниях, особенно пищеварительной системы:

- **язвенном колите;**
- **болезни Крона;**
- **гастрите, ассоциированном с заражением *Helicobacter pylori*;**
- **вирусном гепатите;**
- **хроническом панкреатите.**

Точные механизмы, связывающие воспаление и развитие опухолей, еще не установлены.

Предположительные звенья:

1. Продукция цитокинов при хроническом воспалении → стимуляция роста трансформированных клеток.
2. Увеличение пула тканевых стволовых клеток при хроническом воспалении, которые становятся мишенью для мутагенов.
3. Прямая промоция при хроническом воспалении геномной нестабильности в клетках через продукцию активных форм кислорода и азота, таким образом предрасполагая к злокачественной трансформации.
4. Индукция при воспалении экспрессии COX-2. Экспрессия COX-2 возрастает при раке толстой кишки и других опухолях.

Наиболее признанные предраковые состояния:

- хронический атрофический гастрит при пернициозной анемии;
- солнечный кератоз кожи;
- хронический язвенный колит;
- лейкоплакия ротовой полости, вульвы и пениса.

Наши данные (Н.И. Онищенко, 2006) показывают возрастание онкогенного потенциала при хроническом воспалении – усиление продукции свободных радикалов, микроядерной реакции и снижение экспрессии белка p53 в клетках очага.

- **В последние годы показано, что воспаление обязательно присутствует и является ключевым элементом микроокружения опухолей, которые эпидемиологически с воспалением не связаны**
Mantovani et al., Nature, 2008, v. 454, p. 436-444).

Взаимосвязь воспаления и опухоли

Внутренний путь

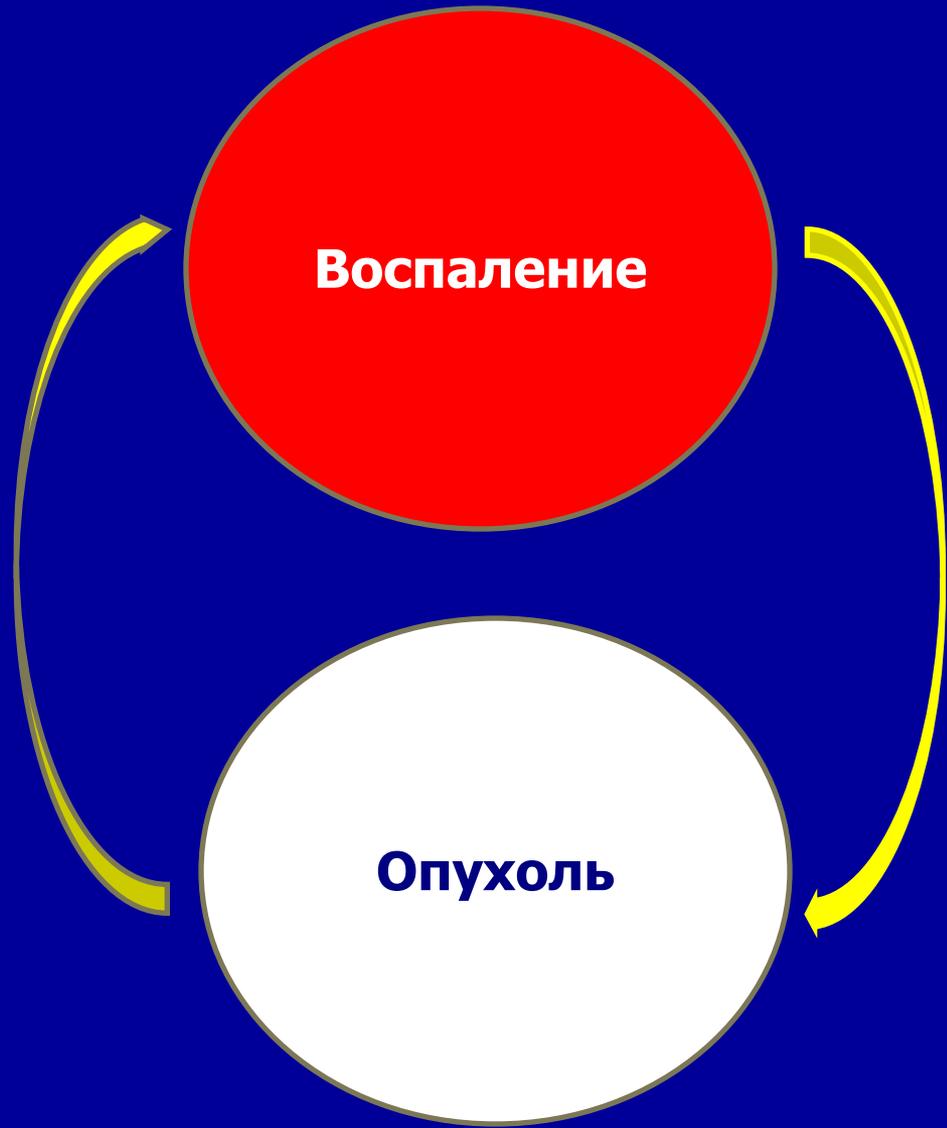
Факторы транскрипции (e.g., NF- κ B)
Цитокины (ФНО, хемокины, etc.)

Воспаление

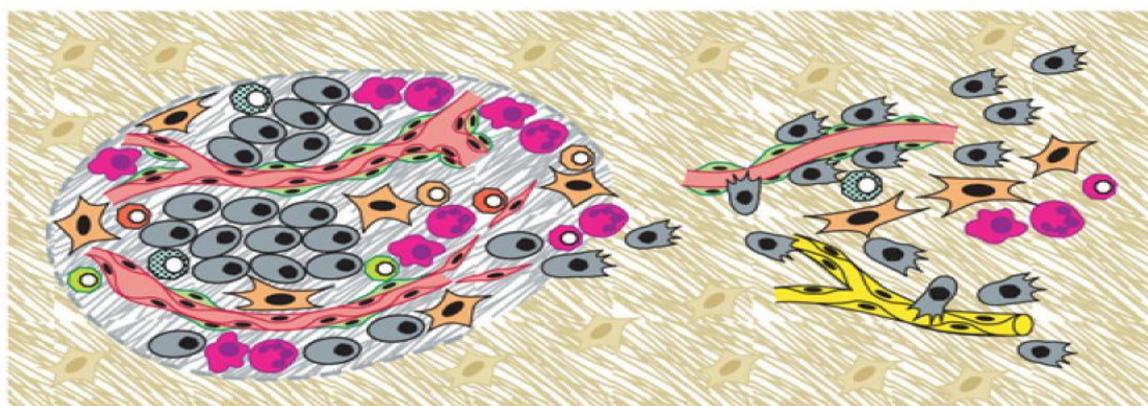
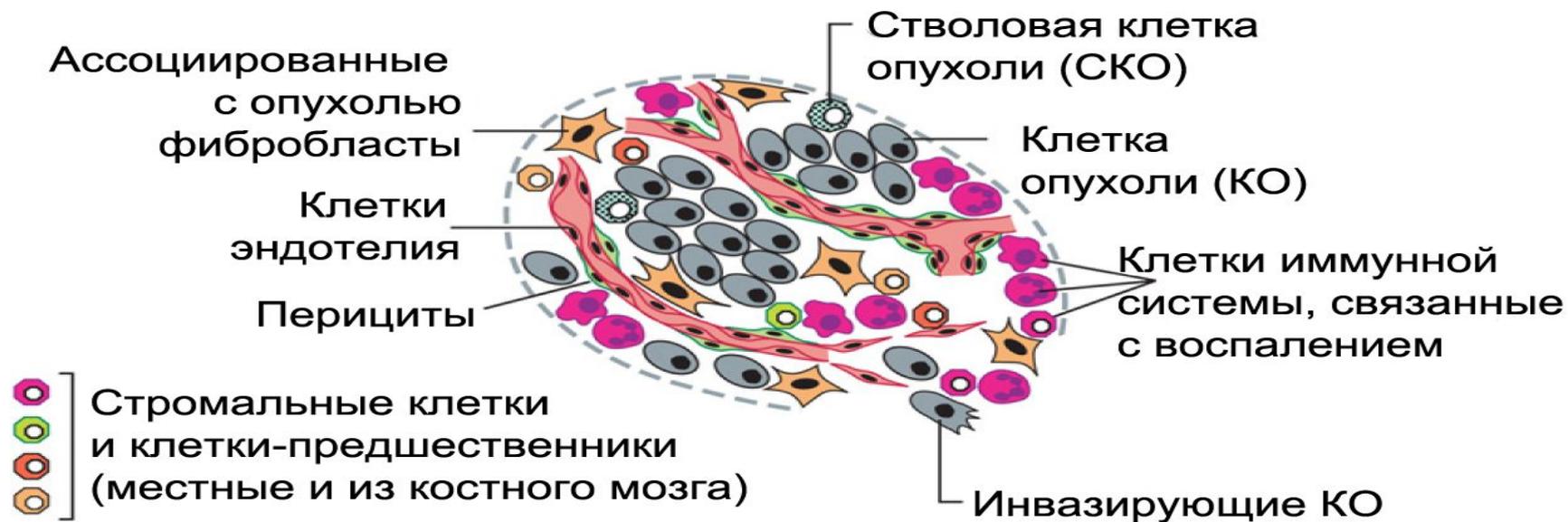
Опухоль

Внешний путь

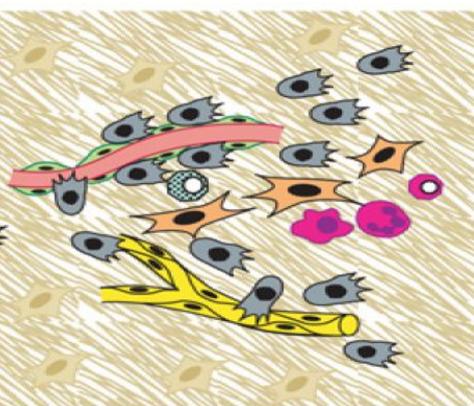
Факторы транскрипции (e.g., NF- κ B)
Цитокины (ФНО, хемокины, etc.)



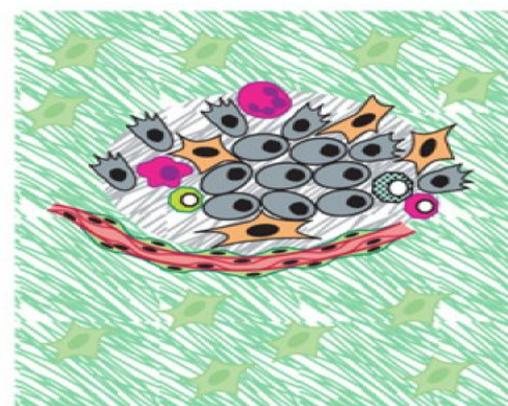
Воспаление – ключевой компонент опухолевого микроокружения



Базовое микроокружение опухоли



Инвазивное микроокружение



Метастатическое микроокружение

Влияние рак-ассоциированного воспаления на опухоль



Принципы таргетной противоопухолевой терапии, основанные на применении ингибиторов сигнальных путей

Основные свойства опухолевых клеток



- **Показан значительный противоопухолевый эффект (усиление апоптоза опухолевых клеток) нейтрализации провоспалительных цитокинов (антителами к хемокину CCL2 при раке простаты; инфликсимабом, который угнетает ФНО- α , при карциноме почки и т.д.)**

(Loberg et al., Cancer Res., 2007, v. 67, p. 9417-9424;
Harrison et al., J. Clin. Oncol., 2007, 25, 4542-4549...



БЛАГОУВАЖАЮЩИ ЗАВЪЗВЕЖАЮЩИ