

ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «БАШКИРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра патофизиологии
ЛЕКЦИЯ 15

НАРУШЕНИЕ ТКАНЕВОГО РОСТА

■ 2012 г.

Патофизиология опухолевого роста

Опухоль – это патологическое разрастание клеток, характеризующееся их бесконтрольным делением и рядом других биологических особенностей, называемых атипизмами (анаплазиями).

Классификация нарушений тканевого роста:

Гипербиотические процессы:

1. Гипертрофия
2. Гиперплазия
3. Регенерация
4. Опухоль

Гипобиотические процессы:

1. Атрофия
2. Дистрофия
3. Дегенерация

По происхождению выделяют следующие виды канцерогенов

Экзогенные (полиароматические углеводороды, ароматические амины, diazosоединения)

Эндогенные (некоторые гормоны в больших количествах; фолликулин, холестерин, желчные кислоты).

По химической природе выделяют следующие виды канцерогенов.

Полиароматические углеводороды – бензпирен, 20-метилхолантрен

Нитрозосоединения - диметилнитрозамин

Неорганические – хром, мышьяк, кобальт

Факторы канцерогенеза:

1. Химический фактор:

Преканцерогены – не обладают канцерогенным действием, но метаболизируясь под воздействием неспецифических оксидаз, превращаются в истинные, конечные канцерогены.

Конечные канцерогены – (нитрозамины, β –пропионлактон) воздействуют без метаболической модификации.

Синканцерогенез – усиление эффекта канцерогенеза под влиянием не канцерогенных веществ (кротоновое масло)

2. Физический фактор

Внешнее облучение:

Ионизирующее излучение (α, β, γ – лучи).

Чажотка горнорабочих Шнейберга – рак легких (причина: радиоактивные изотопы в Саксонских рудах).

Ультрафиолетовые лучи (меланома кожи).

Внутреннее облучение:

Торотраст – контрастное вещество, содержит радиоактивный Th, вызывает образование злокачественных опухолей.

Изотопы (Sr-90-вызывает опухоли костей, Се-144-печени).

3. Биологический фактор

Онковирусы:

1. **РНК-содержащие** (онковирусы, ретровирусы) вызывают у птиц и млекопитающих саркомы и лейкозы.

Ретровирус HTLV-1 вызывает Т-клеточный лимфолейкоз.

2. **ДНК-содержащие** а). вирусы группы Паппова (вирус папилломы Шоупа у кроликов, вирус полиомы у мышей, вакуолизирующий вирус у обезьян). б) вирус Люкке- аденокарцинома почек. в). вирус Эпштейна-Барра - вызывает лимфому Беркита.

Биологические особенности доброкачественных и злокачественных новообразований:

1. Атипизм размножения:

- Отсутствует лимит клеточного деления Хайфлига, т.е. клетки приобретают способность к бесконечному делению.
- Ослаблены межклеточные контакты.
- Отсутствие механизмов контактного торможения.
- Расстройство рецепторной поверхности клеток.
- Нарушен синтез кейлонов.

2. Морфологический атипизм:

Тканевой – нарушены соотношения стромы и паренхимы.

Клеточный – разные размеры, форма клеток, миграция ядрышка, хромосомные aberrации.

3. Физико-химический атипизм:

-набор изоферментов уменьшен

-увеличение содержания воды, ионов калия

-повышение отрицательного заряда клетки

-увеличение генерации митогенетических лучей Гурвича

4. Энергетический и метаболический атипизм:

- увеличение доли АТФ, образуемой в ходе гликолиза как анаэробного, так и аэробного.
- уменьшение доли АТФ, образуемой в ходе аэробного окисления.
- превалируют процессы синтеза белков-онкогенов.
- повышение выживаемости опухолевых клеток за счет усиленного захвата и использования глюкозы (для энергообразования).

5. Функциональный атипизм:

- снижение функции (например, желчи при раке печени).
- повышение функции(инсулина при инсулиноме).
- извращение функции(при раке легких некоторые клетки синтезируют гормоны передней доли гипофиза).

6. Антигенный атипизм:

- антигенное упрощение
- антигенная дивергенция
- антигенная реверсия

Биологические особенности злокачественных опухолей:

1. Инфильтративный (инвазивный) рост.

- проникновение клеток опухоли в окружающие нормальные ткани.

2. Метастазирование.

- образование вдали от первичного опухолевого узла вторичного опухолевого зачатка.

3. Рецидивирование

4. Паранеопластический синдром

Этапы метастазирования:

1. Отрыв опухолевых клеток от тканей опухоли.
2. Транспортировка клеток лимфогенным, гематогенным, гемато-лимфогенным, полостным, имплантационным путем.
3. Фиксация клетки к стенке сосуда.
4. Инвазия клетки из клеточного тромбоэмбола через стенку сосуда в окружающие нормальные ткани, размножение с образованием новых узлов.

Основные теории генеза опухолевого роста:

- 1. Мутационная концепция
канцерогенеза**
- 2. Эпигеномная концепция
канцерогенеза**
- 3. Вирусно-генетическая концепция
канцерогенеза**

Современные представления о механизмах канцерогенеза.

Концепция онкогена:

1. Протоонкогены, в обычных условиях, детерминируют процессы нормального развития клетки.

Под влиянием канцерогенных факторов протоонкогены переходят в активные клеточные онкогены.

2. Процессы приводящие к активации протоонкогена:

- а). Генные мутации протоонкогена
- б). Хромосомные aberrации (транслокации), приводящие к встройке в области протоонкогена промотора.
- в). Амплификация (увеличение числа) протоонкогена, что приводит к опухолевой трансформации клетки.

3. Природа белка, кодируемого онкогеном:

С помощью онкогена происходит непрерывный синтез белков и проявляются опухолевые признаки и атипизмы.

4. Дерепрессия одного онкогена:

Для трансформации клеток недостаточно дерепрессии одного онкогена.

Бесконтрольному размножению будут препятствовать гены-супрессоры.

Необходима активация двух и более онкогенов.

5. Инактивация генов-супрессоров:

Инактивация приведет к пролиферации, а если произойдет мутация других генов, будет способствовать возникновению опухоли.

6. Нарушение апоптоза:

Опухоль возникает как следствие нарушения тканевого гомеостаза, т.е. усиленной клеточной пролиферации и/или сниженной программируемой клеточной гибели.

7. Нарушение механизмов репарации ДНК:

Повреждение генов репарации ослабляет способность клетки устранять ошибки, возникающие во время синтеза ДНК, что приводит к нестабильности генома и возникновению злокачественных образований

Антибластомная резистентность организма.

Антиканцерогенные механизмы:

1. Направление против химических канцерогенов:

- Реакции инактивации канцерогенов (окисление, восстановление, деметилирование, конъюгация).
- Элиминации- выведение из организма канцерогенов с желчью, мочой и калом.
- Пиноцитоз и фагоцитоз канцерогенов.
- Образование антител против канцерогенов.
- Ингибирование радикалов антиоксидантами.

2. Направление против биологических, этиологических факторов:

Ингибирование онкогенных вирусов
интерферонами

Нейтрализация онковирусов
антителами

3. Направление против физических канцерогенных факторов:

Антирадикальные реакции

Антиперекисные реакции

Антимутационные механизмы:

Ингибиторы трансформации нормальной клетки в опухолевую:

1. Клеточные системы репарации ДНК.
2. Действие антионкогенов – антогонистов онкогенов.

Антицеллюлярные механизмы:

Антицеллюлярные механизмы направлены на уничтожение отдельных опухолевых клеток и опухолей в целом.

1). Иммуногенные:

- **специфические:** уничтожение клеток:
 - а). Т-лимфоцитами
 - б). Макрофагами
- **неспецифические:**
 - а). ингибирование роста
 - б). лизис опухолевых клеток

2).Неиммуногенные:

- фактор некроза опухолей**
- интерлейкин-1**
- аллогенное торможение**
- кейлонное торможение**

Принципы профилактики и лечения опухолей.

1. Клиническая профилактика:

Ранее выявление и своевременное лечение предраковых состояний.

Своевременное выявление и лечение дисгормональных состояний.

2. Гигиеническая профилактика:

Борьба за чистоту окружающей среды от канцерогенов.

Принципы лечения:

1. Оперативное (удаление опухоли).
2. Химиотерапия: цитостатики,
гормоны.
3. Лучевая терапия.
4. Общеукрепляющие: адаптогены,
витамины.

Механизм резистентности опухолей к терапевтическим воздействия

1. Гормональная резистентность опухолей:

Гормоны проникают в клетку и образуют комплекс со специфическим рецептором, который транслоцируется затем в ядро, взаимодействует с определенными участками ДНК, влияя на активность прилежащих генов. Гормональная резистентность же обусловлена отсутствием гормон-связывающего рецептора.

2. Резистентность опухолей к химиопрепаратам:

Резистентность происходит в результате активации защитной системы множественной лекарственной устойчивости, основанной на амплификации в опухолевых клетках соответствующих генов (МЛУ). МЛУ является способом защиты клетки от действия химиопрепаратов. Центральным звеном механизма является Р-гликопротеин, который активно связывает и выбрасывает из клетки различные чужеродные соединения. При продолжительном лечении уровень МЛУ значительно возрастает.

Спасибо за внимание