ПЛАН ЛЕКЦИИ.

1. Введение.

2. Причины и механизмы развития основных видов наруше-

ния тканевого роста (гипотрофия, атрофия,дегенерация,

гипертрофия, гиперплазия, регенерация).

3. Определение понятий "опухолевый рост" и "опухоль".

4. Биологические особенности опухолевого роста, виды атипиз-

ма и их особенности.

5. Этиологии опухолей: физические, химические канцероге-

ны,онкогенные вирусы, виды и хорактеристика.

6. Патогенез опухолей.Особенности отдельных видов канцероге-

неза.

7. Стадии канцерогенеза и их механизмы.

8. Злокачественные и доброкачественные опухоли; предраковые

состояния.

9. Иммунитет и неиммунные факторы противоопухолевой резис-

тентности.

10. Метастазирование, опухолевая кахексия, особенности пато-

генеза.

11. Общие принципы профилактики и терапии опухолевого роста.

. Злокачественные новообразования относятся к численно

возрастающим видам патологии. Наиболее распространены пора-

жения эпителиальных тканей - кожа, полость рта и гортани,

пищеварительного тракта, половых и эндокринных желез, систе-

мы дыхания и мочевой системы (собственно рак); затем опухоли

соединительной ткани, нервной системы, меланомы и эмбрио-

нальные злокачественные заболевания.

В настоящее время выявлено около 150 видов раковых за-

болеваний. Наиболее распространен рак желудка. Если говорить

роли половой принадлежности, то у мужчин на первом месте рак

легкого, у женщин - рак молочной железы.

Сейчас в онкологии не отмечаются значительные откры-

тия, которые бы пределили новые подходы в диагностике и ле-

чении. Хирургия в онкологии, повидимому, уже достигла "по-

толка эффективности". В связи с этим основной упор нужно де-

лать на профилактику и, прежде всего, на оздоровление окужа-

ющей среды, поскольку уже убедительно доказано, что воздейс-

твие радиоактивности, загрязнение окружающей среды промыш-

ленными отходами, выхлопными газами транспортных средств в

немалой степени повинно в повышении заболеваемости.

Координация размножения клеток организма осуществляет-

ся нервной, гуморальной и тканевой системами регуляции. Их

влияние реализуется через генную регуляцию деления клеток -

синтез нуклеиновых кислот, белков и т.д..

Наиболее частыми вариантами нарушения тканевого роста

является изменение либо центральных механизмов регуляции,

либо внутриклеточного комплекса.

КЛАССИФИКАЦИЯ НАРУШЕНИЙ ТКАНЕВОГО РОСТА (по Адо А.Д.).

ГИПЕРБИОТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ: гипертрофия, гиперплазия,

регенерация и опухоль.

ГИПОБИОТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ: атрофия, дистрофия, дегенера-

ция.

Если изменение массы органа связана с размножением его

клеток, причем за счет изменения массы каждой клетки, но без

изменения их количества, то увеличение массы органа по этому

типу называют ГИПЕРТРОФИЕЙ, а уменьшение - АТРОФИЕЙ. ГИПЕР-

ЛАЗИЯ больше свойственна митотическим тканям, которые в фи-

зиологических условиях испытывают постоянную убыль - костный

мозг, эпителий, а также ткани, сохранившие способность к

размножению - соединительная.

Истинная гипертрофия и гиперплазия выражается пропорци-

ональным увеличением паренхимы и других тканей органа. При

этом функциональная активность возрастает. Ложная гипертро-

фия (гиперлазия) связана с преимущественным разрастанием

стромальных элементов, при этом количество паренхиматозных

клеток может уменьшаться со снижением функций. Гипертрофию

подразделяют также на физиологическую (рабочую и замести-

тельную или викарную) и патологическую.

РЕГЕНЕРАЦИОННАЯ ГИПЕРТРОФИЯ (гиперплазия) развивается

при увеличении клеток оставшейся части органа после его пов-

реждения.

Корреляционная гипертрофия (гиперлазия) отмечается в

системе органов, связанных регуляторными взаимосвязями

(например гиперплазия и гипертрофия коры надпочечников при

избыточной продукции АКТГ).

Все перечисленные виды гипертрофии и гиперплазии имеют

приспособительное, компенсаторное значение, правда, с воз-

можным исходом в ряде случаев в декомпенсацию (гипертрофия

миокарда).

Иногда отмечается гипрбиотический рост тканей без види-

мой функциональной необходимости (гигантизм, акромегалия в

связи с гиперпродукцией СТГ), не имеют компенсаторного зна-

чения и некоторые виды врожденных гипертрофий, связанных с

нарушениями эмбрионального развития (ихтиоз).

ВАКАТНАЯ ГИПЕРТРОФИЯ (гиперплазия) развивается при

уменьшении механического давления на ткани (ткани сустава

при выпускании избытка синовиальной жидкости).

Регенерация (возрождение) - восстановление утраченных

тканей и органов может быть физиологической и патологичес-

кой. Если физиологическая - процесс постоянного восстановле-

ния эпителия и других клеток организма, то патологическая

регенерация связана с восстановлением тканей после их пов-

реждения. Лучше регенерируют соединительная и эпителиальная

ткани, слабее мышечная. В нервной ткани высокая регенераци-

онная способность отмечается у нейроглии.

В регенерирующей ткани образуются вещества, стимулирую-

щие размножение клеток - продукты повреждения, протеазы,по-

липептиды. Выявленно и стимулирующее действие продуктов рас-

пада лейкоцитов (трефоны). Показано также важное значение в

регенерации нервной трофики, физиологического соотношения

гормонов на ряду с влиянием температурного фактора, адекват-

ного обеспечения аминокислотами, витаминами.

АТРОФИЯ - процесс уменьшения объема клеток, по механиз-

му развития подразделяется на атрофию от бездействия,

вследствии денервации (нейрогенная) и атрофию вследствие

длительного сдавления органа или тканей.

ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ - местный, автономный, нерегулируемый

тканевой рост. В отличае от физиологического ничем не огра-

ничен, не регулируется соответствующими механизмами поражен-

ного организма, имеет процессуальный характер, т.е. развива-

ется во времени. Злокачественно перерожденные клетки удержи-

вают свои свойства и передают их последующим генерациям.

ОПУХОЛЬ - это патологический процесс, характеризующийся

безудержным размножением клеточных элементов без явлений их

созревания.

ОПУХОЛЬ - типический патологический процесс представля-

ющий собой нерегулируемое, беспредельное разрастание ткани,

не связанное с общей структурой пораженного органа и его

функциями.

Совокупность признаков, отличающих опухолевую ткань от

нормальной и составляющих биологические особенности опухоле-

вого роста, носит название атипизма. Для злокачественных

опухолей характерен и КЛЕТОЧНЫЙ и ТКАНЕВОЙ АТИПИЗМ.

Отмечаются следующие проявления:

1) наличие взаимосвязи мембран различных органелл;

2) "монотонность" липидной структуры мембран;

3) снижение эффекта контактного торможения;

4) повышение проницаемости мембран.

 \_Метаболический атипизм . выражается преобладанием в опу-

холевых клетках анаэробного расщепления углеводов.

 \_Иммунологический атипизм . - появление в опухолях белков,

имеющих антигенное значение для организма - хозяина.

Канцерогенез (онкогенез) - состояние, связанное с нару-

шением регуляторных факторов и, как следствие, с безудержным

опухолевым ростом. В число наиболее важных факторов онкоге-

неза включают:

1) химические канцерогены (приблизительно 90% рака);

2) физические;

3) онкогенные вирусы.

 \_К химическим канцерогенам . относятся бензпирен и дими-

тилбензантрацен, нитрозамины; многие инсектициды и гербици-

ды, полициклические ароматические углеводороды; лекарствен-

ные препараты: цитостатики, йодконтрастные соединения, ис-

кусственные гормональные препараты и многие другие.

Некоторые химические соединения - проканцерогены в ор-

ганизме превращаются в активные формы, например, эпоксиды.

Все канцерогены электроактивны и способны реагировать с

нуклеофильными группами молекул ДНК и белков. Образовавшиеся

комплексы вызывают злокачественное перерождение клеток. Счи-

тается, что под влиянием канцерогенов происходит модификация

генома клеток с развитием альтерации первичной последова-

тельности оснований. Тем самым, мутация, по-видимому пред-

шествует канцерогенезу. От момента трансформации нармальной

клетки в опухолевую до первых клинических проявлений прохо-

дит латентный период, имеющий широкий интервал и крайне

сложно выявляемый. Процесс трансформации длительный и, види-

мо, трансформация клеток связана не с однократным, а скорее

с многократными воздействиями канцерогенов.

В опухоли выделяют клетки делящиеся, временно неделящи-

еся, переживающие и нежизнеспособные. Наибольшую опасность

представляет временно неделящиеся клетки. Именно они - час-

тые источники рецидива опухоли. Клеточные циклы ??? ,

и если клетки находятся на разных этапах деления, то воз-

действие на них с помощью противоопухолевых препаратов быва-

ет малоэффективено.

ФИЗИЧЕСКИЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ связан со следующими факторами:

высокая температура, механическое трение, УФО и космическое

излучение и, конечно, радиоактивные изотопы с длинным перио-

дом полураспада и нейтронной излучение.

Под действием излучения от молекул, из которых постро-

енны различные компоненты клеток, отделяются электроны, ко-

торые перемещаясь с большей скоростью, превращаются в источ-

ники излучения второго и третьего порядка. Облучение в вод-

ных растворах тканей приводит к образованию свободных ради-

калов, вступающих в связь с НК и белками. Молекулярные меха-

низмы опухолевого роста, как предполагается, связаны с пер-

вичной соматической мутацией. Возникновение трансформации

предусматривает большое количество результативных воздейс-

твий, направленных на одни и те же клетки.

Способность вирусов индуцировать опухоли определяется

их особенностями. Так, возникновение лейкозов связана с РНК

-содержащими вирусами, а другие опухоли вызываются ДНК-

содержащими. Выявить вирус очень сложно даже с помощью

электронного микроскопа, поскольку он размножается только в

живых тканях, полученных от представителей того же вида.

Единственная опухоль с установленной вирусной приро-

дой - лимфомах Баркита. Установленно, что вирус Энштейн-Бар-

ра (семейство вирусов герпеса) поражает недифференцированные

В-лимфоциты.

В каждой нормальной клетке существуют особые гены - ОН-

КОГЕНЫ, способные превратиться в опухолевую. Открыты и про-

дукты деятельности ряда онкогенов - ОНКОБЕЛКИ - ферменты,

осуществляющие фосфорилирование аминокислот различных кле-

точных геномов. Известно более 20 онкогенов, и около 12 из

них в вирусах не находят, но привязываются к различным хро-

мосомам человека.

Из ферментов онковирусов важнейшим является РНК-зависи-

мая-ДНК-полимераза (обратная транскриптаза, ревертаза), ко-

торая способна синтезировать молекулу ДНК, комплиментарную

вирусной РНК. При вирусном канцерогенезе предполагается ин-

теграция ДНК из генома с молекулами ДНК клетки-хозяина. Ин-

тегрированная часть вирусной генетической информации, пере-

носимая от одной генерации клетки-хозяина на другие (по вер-

тикали) и называется "эндогеннным вирусом". "Экзогенным ви-

русом" называют частицы, которые распространяются по гори-

зонтали, т.е. из одной клетки к другой той же генерации, или

от одного организма к другому. Huebner, Todaro (1969), а за

тем и Temin (1974) сформулировали вирусную теорию онкогене-

за. Суть этой теории состоит в следующем: онкоген, который

кодирует размножение вируса, в нормальных клетках находится

в репрессированном состоянии. В появлении онкогенов важную

роль играют РНК-содержащие вирусы С-типа (с полимеразой),

которые обычно неактивные. При активации они встраиваются в

геном клетки-хозяина и синтезируют ДНК, включающую безудерж-

ную пролиферацию клеток.

В общем патогенезе опухолевого роста выделяют несколько

этапов:

1. Трансформация нормальной клетки в опухолевую -  \_явле-

 \_ние инициации .. Предполагается, что трансформация может про-

исходить двумя путями:  \_мутационным и эпигеномным .. Мутацион-

ный (например, химический) анцерогенез связан с генными му-

тациями, следствием которых бедет растормаживание генов-ини-

циаторов клеточного деления. Эпигеномный путь изменения эсп-

рессии генов, когда в отсутствие мутации создается устойчеве

нарушение нормальной регуляции генома, привродящее к беспре-

дельному росту.

2.  \_Промоция (активация) . связана с размножением опухоле-

вых клеток. Большинство канцерогенов являются полными, т.е.

способны вызывать и трансформацию и активацию.

3.  \_Опухолеая прогрессия . - при этом отмечаюся стойкие

качественные изменения свойств опухоли в сторону малигниза-

ции по мере роста опухоли.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ.

Основные атличия:

1) для злоачественных опухолей характерен и клеточный и

таневой атипизм, для доброкачественных только тканевой.

2) извращение обмена веществ имеется только у злока-

чественных опухолей.

3) злокачественные опухоли не имеют капсулы, доброка-

чественные, как правило, ее имеют.

4) злокачественные опухоли обладают как правило ин

фильтрирующим ростом, они прорастают в окружающие ткани. У

доброкачественных - рост оттесняющий, раздвигающий.

5) метастазирование свойственно злокачественным опухо-

лям.

6) кахексии отмечаются, как правило, при злокачествен-

ных опухолях.

 \_Предрак . - патолгическое состояние, характеризующееся

длительным существованием атрофических, дистрофичесих и про-

лиферативных процессов, которые предшествует злокачественной

опухоли и в большом числе случаев с наростающей вероятностью

в нее переходит.

Выделяют облигатные формы перехода в злокачественные -

пигментная ксеродерма и дерматоз Боуэна; и факультативные

формы - необязательного перехода.

Часто предраки сочетаются с длительно текущей воспали-

тельной пролиферацией, причем сопровождающаяся атрофией и

дистрофией. В части случаев предрак связан с длительным су-

ществованием в организме очагов разрастания клеток, явлений

клеточного и тканевого атипизма.

Принципиальной особенностью злокачественных опухолей

является их способность к метастазированию, т.е. к отрыву от

опухолевой ткани отдельных клеток, переносу их в другие ор-

ганы с последующим развитием на этом месте аналогичного но-

вообразования. Признаются следующие пути метастазирования:

гематогенный, лимфогенный и тканевой - по межтканевым прост-

ранствам или от одной из соприкасающихся тканей к другой.

Наиболее часто имеет место лимфогенный путь, причем в

регионарных лимфоузлах метастазы появляются очень рано.

Процесс метастазирования в определенной степени связан

с механическими факторами, поскольку сосудистые стенки сос-

тоят из опухолевых клеток, слабость сцепления между опухоле-

выми клетками, наличие рыхлой стромы у опухолей. Однако, в

большей степени, метастазирование - активный процесс. Это

доказывается наличием латентного периода, избирательностью

локализации.

Источником метастаза может стать небольшое число опухо-

левых клеток, способный избежать иммунный контроль. Это, по-

видимому, связано с близкими антигенными характеристиками

антигенов опухоли и нормальных клеток в органах, где разви-

ваются метастазы.

Важной особенностью злокачественной опухоли является

развитие крайнего истощения больного. Поскольку, чаще всего

кахексию вызывают опухоли эпителиальных тканей, и ее называ-

ют раковой кахексией. Исхудание отмечается при многих опухо-

лях, но раковая кахексия - это та степень истощения, от ко-

торой больной погибает.

В патогенезе кахексии имеют значение нарушения д5ея-

тельности пищеварительных желез, процессов всасывания, нали-

чие интенсивных болей, сопровождающихся снижением аппетита,

отвращению к ряду пищевых продуктов, например, к мясным.

Основные механизмы развития кахексии следующие: быстро-

ростущая опухоль и "перехватывае" у тканей предшественнкиков

пиримединовых нуклеотидов, вовлекая их в образование собс-

твенных нуклеиновых кислот; опухоли, ткакже, можно назвать

"ловушками" аминокислот, в том числе, незаменимых, что ведет

к снижению белкового синтеза в других тканях. Опухоли конку-

рируют с неизмененными тканями за ряд ветаминов, глюкозу и

другие субстраты, поглощая их намного интенсивнее.

 \_ИММУННЫЕ И НЕИММУННЫЕ

 \_ФАКТОРЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ.

В физиолоигческих условиях лимфоциты и макрофаги спо-

собны идентифицировать и уничтожать трансформированные клет-

ки с помощью клеточных и иммунологических реакций. Это назы-

вается иммунным надзором за клетками организма. Однако, опу-

холевые клетки часто способны избегать этот контроль.

Механизмы мало изучены, однако, придают значение особым

войствам опухолевых антегенов - высокая подвижность и спо-

собность освобождаться в окружающую среду с уменьшением их

содержания на поверхности клеток, возможность угнетения син-

теза антигенов в присутствии антител.

Трансформированик клетки имеет ряд особенностей, позво-

ляющих формировать солидную опухоль: способны активно рости

и при низкой концентрации сыворотки крови (в культуре тка-

ней); легко транспортируют жизненноважные соединения из сре-

ды в клетки и переживают условия, при которых нормальные по-

гибают.

Солидная опухоль массой в несколько граммов ежедневно

выделяет в среду (кровь, лимфа) до нескольких миллионов опу-

холевых клеток: до 99% этих клеток разрушается в лимоузлах

или в капиллярах легких. Таким образом, источником метаста-

зом может стать незначительное число опухолевых клеток, спо-

собных избежать иммунный контроль. Эта характеристика связа-

на, возможно, с близкими особенностями антигенов опухолевых

клеток и нормальных.

В эксперименте получена блокада метастазирования при

стимуляции иммунной системы посредством введения БУЖ, препа-

ратов тимической природы. Предполагается, что имеет значение

неспецифическая активация иммунной системы или происходит

специфическая ее реакция на некоторые поверхностные антигены

микроорганизмов, видимо, структурно подобных антигенам опу-

холевых клеток.

Иммунологический статус у людей различен. Определено,

что стимулированный пороговый, стимулированный с дефицитом

ферментов и супрессивный типф иммунного статуса могут расс-

матриваться как возможные факторы о онкологического риска. В

частности, снижение иммунной защиты под влиянием различных

факторов, например, курения и алкоголя уже само по себе вы-

зывает риск многих заболеваний, в том числе и раковых.

Известно, в частности, что риск развития злокачествен-

ных опухоле повышается у лиц, которым трансплантированы ор-

ганы. Эти лица ежедневно принимают иммуностатики, чтобы пре-

дотвратить отторжение. Подобно, носителям СПИДа нередко ста-

новятся жертвами злокачественных опухолей.

У лиц с врожденным иммунодефицитом в сотни раз выше.

По данным эпидемиологов и экспериментаторов из общего

числа факторов, вызывающих опухоли нарушение питания состав-

ляет 35%, курение - до 30%, имнфекции и хронические парази-

тарные заболевания - до 10%, производственные факторы - до

4%, географические - 3%, алкоголь - 3%.

Как уже отмечалось, рак - неоднородное заболевание, а,

скорее, собирательное понятие, объединяющее около 130 видов

опухолей. В связи с этим, и в случаях выздоровления не сле-

дует делать обобщений, а рассматривать лишь отдельные виды

опухолей.

Хирургические методы лечения злокачественных опухоле

применяются уже многие годы, однако полное выздоровление

встречается как исключение.

То есть, можно говорить о комбинированном применении

хирургических, радиоизотопных, медикаментозных и других ме-

тодов лечения.

Учение об антиканцерогенах - новое направление биохими-

ческой профилактики: селен, витаминов А,Е,С.

По данным НИИ биофизики слабые электромагнитные излуче-

ния, линии элктропередачи ослабляют связи между атомами и

белками, участвующими в метаболизме - возможный путь злока-

чественной трансформации клеток.