**Содержание**

1. "Опухоль", "опухолевый рост". Распространение опухоли в природе в фило- и онтогенезе
2. Биологические особенности опухолевого роста
3. Злокачественные и доброкачественные опухоли. Свойства малигнизированных клеток
4. Этиология опухолей. Физические и химические бластомогенные факторы
5. Онкогенные вирусы, классификация, структура, пути распространения
6. Роль ионизирующей радиации как бластомогенного фактора
7. Значение наследственных факторов в развитии опухолей
8. Патогенез опухолей
9. Антибластомная резистентность организма. Роль иммунной системы
10. Взаимодействие опухоли и организма
11. Профилактика и терапия опухолевого роста

**Опухоль** - типовой процесс, характеризующийся нерегулируемым (бесконтрольным, безудержным) ростом клеток различной степени дифференцировки.

По Л.М. Шабаду (1961) **"Опухоль** - это избыточное, продолжающееся после прекращения действия вызвавших его причин, некоординированное с организмом, патологическое разрастание тканей, состоящее из клеток, ставших атипичными в отношении дифференцировки и роста и передающих эти свойства своим производным".

По B. Fisher-Wasels: "**Опухоль** - эксцессы роста, выходящие за пределы нормального плана строения организма".

На земле ежегодно умирает 2-2,5 млн. онкологических больных, у 6 млн появляется вновь (болеют ~ 10-12 млн.). Злокачественные опухоли являются одной из главных причин смерти современного человека. Чем старше человек, тем больше вероятность возникновения заболевания раком.

У мужчин развитых стран чаще встречается рак легкого, простаты, толстой и прямой кишки, у женщин- рак молочной железы, матки, легкого, толстой и прямой кишки. В 1998 г. аденокарценома молочной железы (по данным ВОЗ) вышла на первое место среди всех остальных форм. Полагают, что почти каждый четвертый житель Земли рискует заболеть раком. Наибольшее количество смертей вызывает рак легкого.

Для обозначения опухоли используются различные термины: neoplasma, blastoma, tumor, oncos. (кодограмма)

Опухоли не являются уделом только человека. Новообразования присущи всем видам животных организмов. Опухоли выявляются у насекомых, описаны опухоли ящериц и питона, кур и собак. Т.о., опухолевый ростявление общебиологическое. Поэтому раскрытие механизмов опухолевой трансформации связано с **познанием общебиологических закономерностей**: размножения, генетики, дифференцировки, роста и старения.

**Классические методы экспериментальной онкологии** (кодограмма)

1. **Трансплантация опухоли**. Первую в мире перевивку злокачественной опухоли осуществил М.А. Новинский (1876). (пересадил рак и саркому взрослой собаки щенку, опухоли привились а затем их трансплантировали).

2**. Индукция опухоли**. В 1914-1916 г. Ямагива и Ичикава путем длительного втирания в ткань уха кролика сажи получили папиллому (химическая индукция опухоли).

1. **Эксплантация опухолей** - культивирование опухоли вне организма.

1907 г.- Харрисон - культивировал ткань эмбриона лягушки вне организма

1911 г.- Каррель - на протяжении нескольких лет культивировал мышцу сердца цыпленка. 1950 г.- Гей- впервые получил культуру опухоли человека (HELA). Культура опухолевой ткани негретянки Hellen Lane, страдавшей раком шейки матки. От прогрессирования процесса женщина умерла, а культура ткани продолжает существовать несколько десятилетий.

**Основные свойства опухолей**

Различают два типа опухолей в зависимости от:

1. Степени зрелости.

2. Характера роста, темпов роста.

3. Способности к метастазированию.

4. Способности к рецидивированию.

На основе клинической характеристики все опухоли делят на:

**Доброкачественные опухоли** (название: корень названия исходной ткани + окончание "ома"):

1. Зрелые дифференцированные клетки с незначительной степенью атипии.
2. Рост опухоли сравнительно медленный, экспансивный (тип роста - опухоль "сама в себе"). Растут, раздвигая ткани, иногда сдавливая их, но обычно не повреждая.
3. Не дает метастазов.
4. Отсутствуют рецидивы после удаления.

Исключение составляют опухоли, локализация которых становится фактором, угрожающим жизнедеятельности организма (опухоли головного мозга, сдавливающая нервные центры).

**Злокачественные опухоли** (из эпителия - рак, из производных мезенхимальной ткани- саркомы):

1. Состоят из недифференцированных или частично дифференцированных клеток. Морфологически соответствуют незрелым, гетеротипическим опухолям. Характеризуются выраженной катаплазией.
2. Рост опухоли быстрый: инфильтративный и инвазивный.
3. Способны к метастазированию.
4. Способны к рецидивированию.

Выделяют смешанные опухоли, состоящие из нескольких видов тканей.

Второй принцип классификации опухолей основан на их гистологическом строении (миомы, саркомы, глиомы). Организм человека состоит из клеток примерно 100 разных типов, и почти все они могут трансформироваться в опухолевые. Гистогенез определяет происхождение опухоли из той или иной ткани.

**Этиология опухолей**

Наиболее полной в настоящее время является **полиэтиологическая теория канцерогенеза**, т.к. в развитии опухолей могут участвовать различные этиологические факторы.

**Канцерогены представлены:**

1. Химическими
2. Физическими.
3. Биологическими.

По канцерогенной активности различают:

1. Проканцерогены - не обладают канцерогенным свойством.

2. Конечные канцерогены - обладают исходными канцерогенными свойствами.

**Химические канцерогены** (по данным ВОЗ около 80% всех опухолей человека -> под воздействием химических канцерогенов).

В 1775 г. был описан S.P.Patt рак мошонки трубочистов. В настоящее время описано 1500 химических канцерогенных веществ, из которых только для 52 доказана способность инициировать опухоли у человека (рак мочевого пузыря- анилин, рак легкого - асбест, рак печени- поливинилхлорид). Различают экзо- и эндогенные химические канцерогены.

**Эндогенные химические канцерогены**: стероидные гормоны (фолликулин), желчные кислоты, производные тирозина и триптофана (триоксикинуренин, параоксифенилмолочная кислота - определяется при лейкозах), свободные радикалы и перекиси, холестерин. Накоплению химических канцерогенов способствуют хроническая гипоксия и некоторые заболевания.

**Экзогенные химические канцерогены**:

- ПАУ- полиароматические углеводороды (3,4- бензпирен, дибензпирен)

- ароматические амины и амиды (бензидин)

- амидосоединения (ортоаминоазотолуол)

- нитросоединения (диметилнитрозамин)

- афлатоксины ( афлатоксин, стеригматоцистин)

- другие органические и неорганические вещества (As, Ni, Co, Cr, полиэтилен, асбест, хром, уретан).

Выделяют:

- **производственные канцерогены** (бензол, иприт, As, Ni, бензидин). Рак легкого - асбест, рак кожи шеи у грузчиков угля.

- **лекарственные канцерогены** (цитостатики, иммунодепресанты, гормональные препараты, препараты мышьяка). Азотиоприн-( иммунодепрессант при трансплантации почки)- увеличивает риск возникновения лимфомы, ретикулосаркомы; диэтилстильбэстрол → беременные → аденокарцинома влагалища и шейки матки у девочек во время полового созревания.

- **пищевые канцерогены**:

* Консерванты содержат нитриты - источники канцерогенов.
* Жиры стимулируют канцерогенез → липиды стимулируют синтез и секрецию желчных кислот, которые являются промоторами опухолей кишечника.
* Некоторые продукты растительного происхождения- орехи- содержат канцерогены- циказин, афлатоксин (продуцируется Asp. flavus)- вызывает рак печени с странах Африки и Азии.

**Влияние половой принадлежности:**

Развитие гормонозависимых опухолей чаще встречается у женщин. У женщин в менопаузе эстрогены вырабатываются в жировой ткани и их продукция коррелирует со степенью ожирения. Ожирение связано с развитиемрака эндометрия (эстрогены- промоторы рака эндометрия), молочной железы, прямой кишки, желчного пузыря.

В развитии рака шейки матки факторами риска являются: передача между партнерами вируса простого герпеса (HSV-2), вируса папиломы человека (HPV), частая смена сексуальных партнеров, ранние половые контакты.

Вирусы HSV-6, HSV-11 вызывают карциному половых органов (рак vulae, шейки матки, anus, penis). Беременность и роды препятствуют развитию опухолей молочной железы и женских половых органов (эти опухоли составляют примерно 13% всех опухолей).

**Влияние возраста:**

Нарушение постоянства внутренней среды организма способствует развитию опухолей. При удвоении величины возраста частота возникновения рака увеличивается в степени 25-26. Метаболические сдвиги коррелируют с состоянием иммунологической системы организма. У онкологических больных достаточно часто обнаруживается комплекс метаболических нарушений, характерных для ускоренного старения.

**Физические канцерогены**

1. Космическая солнечная радиация.
2. Ультрафиолетовые лучи.
3. Ионизирующая радиация.

Мутационное действие УФО подтверждается наблюдениями за больными пигментной ксеродермой (имеют генетический дефект ферментов, осуществляющих репарацию ДНК). При воздействии физических канцерогенов развивается меланома и плоскоклеточный рак (особенно у лиц с низким уровнем

меланина).

Источниками ионизирующей радиации являются космос, полезные ископаемые, технологически процессы, ядерные взрывы и аварии.

Рак у врачей рентгенологов (чаще в 6-10 раз), ятрогенные опухоли при лечении и диагностике других заболеваний, лучевая болезнь, онкологический риск у жителей загрязненных районов. Авария на ЧАЭС привела к увеличению частоты развития лейкозов, солидных опухолей, в первую очередь щитовидной железы (особенно среди детей- возросла в 100-200 раз).

**Кодограмма.**

Канцерогенное действие радиации может суммироваться с действием других канцерогенных агентов, а также их активировать. Например, радиация в эксперименте может активировать вирус миелоидной лейкемии).

**Биологические факторы**

Биологические факторы вызывают опухоли в 5-15% случаев. Особая роль отводится онкогенным вирусам (размер: 40-220 нм). Они относятся к семействам ДНК и РНК- содержащих вирусов. Известно > 150 онкогенных вирусов .

**I. ДНК содержащие вирусы**: ПАПОВА- вирусы, аденовирусы, гепадновирусы (до 15% всех онкозаболеваний), герпесовирусы, поксвирусы.

1. **Вирусы Папова** (Papovaviridae). Название дано по сочетанию первых слогов наименования трех онкогенных вирусов:

"па"- вирусы папилломы Шоупа у кроликов

"по"- вирус полиомы Стюарда Эдди у мышей

"ва"- вакуолизирующий вирус обезьян (SV-40).

Вызывают доброкачественные и злокачественные опухоли человека - бородавки, папилломы, кондилломы, карциномы.

2**. Adenovirida**. Установлены онкогенные свойства аденовирусов серотипов 12, 18, 31, вызывающих саркому у мышей.

3. **Herpetoviridae**. Вирус Эпштейна-Барр вызывает назофарингиальный рак, лимфому Беркитта, инфекционный мононуклеоз, Влимфому. Вирусы Саймири и Ателес- возбудители Т-лимфом.

HSV- (вирус простого герпеса) - рак шейки матки.

Вирус иммунодефицита человека - саркома Капоши, В-лимофма.

4. Вирус гепатита В (гепадновирусы)- вызывают гепатоцеллюлярную карциному **(Hepadnoviridae**).

5. **Поксвирусы (Poxvirida)**. Вызывают развитие гистиоцитарной опухоли кожи и контагиозного моллюска у человека.

**II. РНК- содержащие вирусы** (oncoviranae, spumaviranae, lentiviranae). Эти вирусы (ретровирусы, онковирусы) имеют фермент обратную транскриптазу, с помощью которой синтезируется ДНК-копия на вирусных РНК-генах. Основные представители этой группы относятся к онковирусам: А, В, С, Д, к группе РНК -вирусов относится пенящиеся вирусы, возбудители медленных инфекций.

Онковирусы типа В обнаружены Д.Битнером в молоке мышей высокораковой линии (при вскармливании таким молоком мышей низкораковой линии, у последних возникали опухоли молочных желез). Тип А- предшественник других вирусов, тип С- вирус саркомы Малони (у мышей), саркомы Рауса у птиц. Вирусы группы Д выделены из опухолевых тканей макак-резус, лангуров, человека.

**Атипизм опухоли**

**"atypicus"** - отклонение от нормы.

**Анаплазия** - возврат к эмбриональному этапу развития.

Анаплазия – стойкая дедифференцировка клеток с изменением их структуры и биологических свойств, как бы возврат к эмбриональному этапу развития.

1. Биологическая (утрата всех функций, кроме размножения)
2. Биохимическая (утрата части ферментативных систем)
3. Морфологическая (изменения внутриклеточных структур, формы и размеров клеток и ядер)

**Катаплазия** - уподобление эмбриональной ткани.

Катаплазия (приставка «ката» означает движение вниз) – появление слабодифференцированных и недифференцированных клеток, похожих на эмбриональные.

Саркисов: «опухолевая клетка совершает не шаг назад, а шаг в сторону».

Термин «катаплазия» самый правильный, т.к. при опухолевом росте никакого возврата к эмбриональной ткани не происходит: опухолевые клетки растут, но не созревают. .Хотя усиленное размножение, интенсивный процесс гликолиза сближают эмбриональную и опухолевую клетки.

В опухолях выделяют ряд атипизмов, свойственных и злокачественным и доброкачественным опухолям. К биологическим атипизмам, характерным только для злокачественных опухолей относят:

- инфильтративный (инвазивный) рост

- метастазирование

- кахексию

- рецидивирование.

**Виды атипизмов**

1. **Морфологический атипизм.** Представлен тканевым и клеточным.

**Тканевой** - изменение между паренхимой и стромой, чаще с преобладанием паренхимы. Без клеточного атипизма характерен только для доброкачественных опухолей.

**Клеточный** атипизм проявляется клеточным и ядерным полиморфизмом: изменение формы, размеров, строения, окраски, числа, размеров, формы хромосом (Ph-хромосомы при СМL). Клеточный и тканевой атипизм характерен для злокачественных опухолей. На ультраструктурном уровне отчетливо выражена степень утраты специфической дифференцировки опухолевой клетки.

Морфологическая атипия – нарушение органотипической, гистотипической, цитотипической дифференцировки. У доброкачественных опухолей – нарушение органотипической и гистотипической дифференцировки. У злокачественых – характерно в первую очередь нарушение цитотипической дифференцировки.

**2. Антигенный атипизм.** Выделяют 5 типов АГ, ассоциированных с опухолью (по Г.И.Абелеву):

- АГ вирусных опухолей

- АГ индуцированные канцерогенами

- АГ эмбриональные (онкофетальные), → α1,2- фетопротеин, РЭА, CD10-OLL

- Изо-АГ трансплантационного типа

- Гетероорганные АГ, (органоспецифические АГ, свойственные другим органам: почечный АГ в опухоли печени).

АГ атипизм опухолей проявляется в образовании опухолеспецифических АГ, онкофетальных АГ, в утрате некоторыми опухолями АГ гистосовместимости, тканеспецифических АГ, что приводит к развитию АГ-негативных опухолей и формированию к ним толерантности.

Т.о. АГ атипизм проявляется в виде:

1. АГ-упрощения - утрата АГ в исходных нормальных клетках.

2. Появления новых АГ.

**3. Функциональный атипизм**. Это утрата, усиление, извращение функций, несоответствие функционирования опухолевой ткани регуляторным влиянием. Извращение проявляется в приобретении опухолевой тканью не характерной для них функций (синтез кальцитонина раковыми клетками молочной железы, синтез клетками опухоли легких- гормонов гипофиза АКТГ или АДГ). Это называется эктопическим эндокринным синдромом.

**4.** **Метаболический атипизм**. Проявляется в метаболических изменениях в опухолевой ткани: все эти перестройки направлены на обеспечение роста , приспособление к относительному дефициту кислорода:

* усиленный синтез онкобелков, которые обуславливают появление у опухолевых клеток характерных биологических свойств: бесконтрольность деления, утрата лимита Хейфлика, иммортализация. Синтез онкобелков программируется активными клеточными онкогенами (которые выявляются только в опухолевых клетках) и в очень малых количествах – их неактивными предшественниками – протоонкогенами (то есть во всех нормальных клетках)

- снижение синтеза и содержание гистонов

* синтез эмбриональных белков и изоэнзимов некоторых ферментов (альдолазы, пируваткиназы).

**5. Энергетический атипизм.** Изменение способа образование Е → интенсивность анаэробного гликолиза в раковых клетках в 10-15 раз выше, чем в норме. Характерен эффект Пастера (положительный и отрицательный). Регистрируется развитие гипоксии из-за недостаточной васкуляризации опухолевой ткани.

Еще В.И.Паладин в начале XX века говорил: "... мало, чтобы кислород окружал клетку, нужно, чтобы этот кислород усваивался клетками".

Поэтому опухолевая клетка является ловушкой глюкозы: ключевые ферменты гликолиза в опухолевой клетке фиксированы на цитоплазматической мембране (в нормальной клетке - в цитоплазме). Наблюдается высокая активность специфического изофермента гексокиназы. Снижение цАМФ (тормозит деление клетки), повышение цГМФ (стимулятор пролиферации).

Снижение содержания кейлонов в опухолевой клетке и увеличение в оттекающей крови от опухоли.

**6. Атипизм размножения.** Размножение клеток при опухолевом росте нерегулируемое, беспорядочное отсутствует контактное торможение, клетки утратили верхний лимит деления - возникает иммортализация - (бессмертие данного вида клеток).

Происходит частичное или полное ингибирование процесса созревания клеток (особенно злокачественных) в результате утраты опухолью стимуляторов дифференцировки.

**Стадии канцерогенеза**

1. **Трансформации**. Наблюдается превращение протоонкогенов в результате включения промотора (амплификации, транслокации, инсерции, трансдукции, точечной мутации) в активные клеточные онкогены. На ран-ей стадии возникает иммортализация- клеточное бессмертие).

- Происходит экспрессия активных клеточных онкогенов. При этом происходит синтез онкобелков, которые являются ростовыми факторами или рецепторами факторов роста. Это приводит к непрерывному процессу пролиферации и трансформированная клетка становится источником опухоли.

На заключительной стадии возникает способность клеток к трансплантации.

2**. Пролиферация (активации, промоции)** или размножения. Геном клетки изменен в направлении бесконтрольной гиперплазии, что приводит к формированию первичного опухолевого узла, затем образованию опухоли.

3. **Прогрессия опухоли**. Нарастание различных признаков злокачественности опухоли, усиление злокачественности опухоли в большей степени, чем ее количественный рост. Почему? К этому приводит нестабильность генома раковой клетки и формирование более злокачественных клонов в результате экзо- воздействий и эндореакций.

4**. Исход**.

**Трансформация протоонкогенов в онкогены**

В результате действия канцерогенов различной природы происходит нормальной генетической программы в программу опухолевого атипизма.

Трансформация происходит в результате нарушения взаимодействия в клеточном геноме онкогенов и антионкогенов.

**Ппротоонкоген** – ген нормального генома, участвует в регуляции пролиферации клеток. В результате соматических мутаций протоонкоген может стать онкогеном.

**Онкоген** – один из генов, который в обычных условиях кодирует белок и обеспечивает пролиферацию и дифференцировку клеток (к ним относятся ядерные белки, факторы роста). При мутации онкогенов или активации ретровирусами они могут спровоцировать злокачественный рост.

Известно множество онкогенов (ras, р53, мутантный ген хромосомы 17)

**Онкосупрессоры (антионкогены)** – способны тормозить пролиферацию трансформированных клеток.

**Белок р53** – способен подавлять рот клеток в фазеG, при неблагоприятной информации о состоянии клетки. В поврежденных клетках содержание р53 возрастает, при тяжелых повреждениях клетки р53 индуцирует апоптоз. Опухоли (в 50% случаев) сопровождаются мутациями р53: рак толстой кишки, печени, молочной железы, пищевода, опухоли лимфоидной системы.

**Белок р27** - блокирует вхождение клетки в S-фазу цикла, связывается с циклином и циклин-зависимой протеинкиназой. Снижение его уровня – прогностически неблагоприятный признак (определяют при диагностике рака молочной железы).

**Современные представления о канцерогенезе.**

Существует множество теорий канцерогенеза (методическое пособие). Но в конечном итоге результат один - нарушение дифференцировки клеток, неконтролируемый рост - развитие опухоли. Современное представление о канцерогенезе связывают с активацией клеточных онкогенов или инактивацией антионкогенов. Данные гены контролируют пролиферацию, дифференцировку клеток, запускают их деление. Клеточные онкогены кодируют синтез онкобелков. Для того, чтобы стимулировать пролиферацию клеток, протоонкогены должны превратиться в клеточные онкогены.

протоонкоген

точечная мутация амплификация транслокация встраивание в геном

(умножение копий) вирусных генов

превращение протоонкогена в клеточный онкоген

повышение синтеза онкопротеина

повышение пролиферации нарушение дифференцировки клеток

злокачественная трансформация

Подавляющее большинство известных рецессивных онкогенов составляют супрессорные гены. Эти генетические элементы в норме осуществляют негативный контроль клеточного деления, регулируют процессы репарации ДНК, запускают механизмы программированной клеточной гибели. Если происходит их инактивация, соответствующий клон приобретает новые качества (ускоренная пролиферация, иммортализация, патологическое накопление мутаций). Эти процессы ускоряют приобретение новых циклических генетических нарушений - возникает цепная реакция, в конечном счете приводящая к образованию опухоли.

**Молекулярные аспекты опухолей**

Риск возникновения новообразований определяется:

1. Интенсивностью воздействия неблагоприятных факторов внешней среды.

2. Степенью предрасположенности к опухолям.

Для некоторых локализаций (легкие, пищевод, желудок) ведущую роль принято отдавать канцерогенам. В других случаях (опухоли молочной железы, яичников, мозга) вклад экзогенных воздействий выражен весьма умеренно и развитие онкологической патологии принято объяснять преимущественно генетическими особенностями пациента.

Однако даже "классический" экзогенный рак генетически обусловлен (не все злостные курильщики заболевают раком легких или гортани, чрезмерное УФО повышает риск возникновения новообразований, но в большинстве случаев эффект солнечных лучей ограничивается загаром).

Для развития опухоли, как правило, недостаточно только воздействия, необходимо неблагоприятное сочетание генетических факторов , влияющих на процессы активации и инактивации канцерогенов, эффективность противоопухолевого иммунитета, баланс между делением, дифференцировкой и отмиранием клеток, механизмы репарации ДНК и др.

Появление новообразований явление не одномоментное, в генезе каждой неоплазмы принимают участие как минимум 5-6 относительно независимых мутаций.

**Причины повышенной предрасположенности к онкопатологии**

1. Мутация унаследована от родителей либо возникла на стадии зиготы de novo- это увеличивает риск онкозаболеваний.

2. Увеличение вероятности возникновения генетических повреждений в сочетании с усиленной канцерогенной нагрузкой. Скорость мутаций повышается при малой эффективности ферментных систем и инактивации мутагенов, ускоренном делении клеток, нарушении систем репарации ДНК.

Дисбаланс клеточной полиферации наблюдается при хронической травме, воспалениях различного генеза, дисгормональных состояниях. Повреждение репарационных систем наблюдается при действии ИР, приеме цитостатиков, наследственных синдромах (атаксия-телеангиэктазия).

3. Неполноценность механизмов распознавания и элиминации мутированных клеток (тяжелые иммунодефициты ассоциированные с появлением опухолей соединительной ткани - саркома Капоши у ВИЧ-инфицированных пациентов). Увеличивать онкологический риск могут аутоимунная патология, возрастная инволюция иммунной системы. У онкологических больных установлена необычная встречаемость некоторых гаплотипов HLA (преобладание DR-HLA гомозигот у пациентов с опухолями).

**Наследственные опухолевые синдромы, ассоциированные с возникновением**

**множественных опухолей**

1. Классический пример "семейного рака" - наследственная ретинобластома. Заболевание детского возраста: билатеральность поражения сетчатки, повышенный риск возникновения опухолей молочной железы, легкого, соединительной ткани и нервной системы в зрелом возрасте. Наследственный ген - RB-1 (на 13 q хр.).

2. Синдром Ли-Фраумени: саркомы, опухоли молочной железы, толстой кишки и других органов. Вызывается зародышевой мутацией в супрссорном гене р53 (на хр. 17р).

3. "Наследственный рак" молочной железы BRCA-1 и BRCA-2. Для носителей мутаций в BRCA-1 характерны ранний возраст возникновения (до 40 лет) и сочетание с онкопатологией в яичниках. Мутации в BRCA-2 (хр 13 q) реализуют раковый генотип позже, болеют мужчины и женщины (у мужчин - рак предстательной железы).

4. Наследственный неполипозный рак толстой кишки - ген АРС (хр. 5 q). Характеризуется повторными множественными доброкачественными новообразованиями с тенденцией к малигнизации.

**Фенотипические изменения малигнизированной клетки**

1. Малигнизированная клетка не имеет многих элементов, определяющих ее специфичность (малигнизация миоцитов ведет к потере мышечными клетками актиновых нитей).

2. Метаболизм злокачественной клетки обеспечивает частое деление малигнизированных клеток, поэтому развивается биохимическая конвергенция: особенности метаболизма злокачественной клетки устраняются сдвигами обмена.

3. Изменения генома включают маргинацию клеточного ядра и его гиперхромазию.

4. Злокачественная клетка продуцирует цитокины в повышенном количестве (факторы клеточного роста).

5. При малигнизации клетки происходит утрата физиологической реакции на действие других цитокинов.

6. Потеря способности злокачественной клеткой к адгезии, она отталкивается в результате изменения трансмембранного потенциала.

7. В злокачественной клетке изменяется содержание К и Мg.

8. Злокачественные клетки способны к делению при очень низком содержании факторов роста в окружающей среде, которые содержатся в крови и вне клеточной жидкости (инсулин, трансферрин, эпидермальный фактор роста). Это связано с изменением обмена веществ. Происходит либо изменение содержания рецепторов к ФР, либо изменение структуры ФР-рецепторов (т.е. они могут возбуждаться без взаимодействия лигандами в виде ФР).

**Пути опухолевой экспансии**

1. Прорастание в окружающие ткани.
2. Метастазирование – рост опухоли того же гистологического строения на расстоянии от первичного (материнского) новообразования.

Пути метастазирования:

1. Лимфогенный
2. Гематогенный
3. Тканевой (имплантационный)
4. Сочетание нескольких путей последовательно или одновременно

**Этапы метастазирования**

**(лимфогенное и гематогенное)**

1. Отделение злокачественной клетки от опухоли
2. Интравазация (инвазия) в стенку сосуда
3. Эмболия опухолевой клетки
4. Имплантация клетки на стенке микрососуда
5. Экстравазация – инвазия опухолевых клеток в стенку сосуда и в окружающую их ткань
6. Пролиферация клетки-метастаза

**Факторы, определяющие тропность (избирательность)**

**метастазирования**

1. Особенности крово- и лимфоснабжения
2. Снижение антибластомной резистентности
3. Специфика обмена веществ в органе
4. Положительный хемотаксис.

**Системное действие опухоли на организм**

Положение о системном действии опухоли на организм сформулировал Шапот В.С. 2 формы действия:

1. Специфическая.

Перепрограмирование генетического аппарата тканей, что ведет к их деспециализации, изменению метаболизма, активности ферментов.

2. Неспецифическая.

Опухоль является "ловушкой" глюкозы, азотистых соединений, токоферола и т.д. Для обеспечения интенсивности синтетических процессов в опухоли необходима энергия, которую она получает при гликолитическом расщеплении глюкозы (это неэкономичная форма). Скорость потребления опухолью глюкозы гораздо больше скорости ее поступления в опухоль, то ведет к созданию градиента концентрации между кровью и опухолью и к развитию гипогликемии. В ответ на гипогликемический эффект развивается гиперфункция коры надпочечников, обеспечивается глюконеогенез. Эти процессы могут долгое время компенсироваться, но в конечном итоге это приводит к иммунодепрессии и дистрофии. "Гипогликемическое давление" опухоли является триггерным механизмом, индуцирующим изменение нервной, эндокринной и иммунологической систем организма.

**Антибластомная резистентность**

Устойчивость организма к возникновению опухолей и их развитию обусловлена антибластомной резистентностью.

**Механизмы антибластомной резистентности:**

1. Антиканцерогенные (действуют против канцерогенов).

2. Антитрансформационные (тормозят процесс трансформации).

3. Антицеллюлярные (торможение и уничтожение опухолевых клеток).

а) иммуногенные антицеллюлярные механизмы

- специфические Т- В- лимфоциты, макрофаги

- Ig обеспечивают следующие реакции:

- АЗКЦ

- комплементарный киллинг опухолевых клеток.

**Клеточные механизмы** - Т-хелперы, макрофаги

- уничтожение опухолевых клеток

- ингибирование роста

- цитотоксическое повреждение

Неспецифические иммунные антицеллюлярные механизмы реализуются NK, активированными макрофагами (эндотоксинами, белками, углеводами, жирами), неспецифически активированными Т-лимфоцитами (митогеном и др.).

б) неиммуногенные антицеллюлярные механизмы:

- аллогенное торможение

- контактное торможение

- кейлонное торможение

- канцеролизис с помощью α-ЛП (липопротеид)

- лаброцитоз

- гормональное влияние.

Почему опухолевая клетка может ускользать против иммунного надзор?

1. Развитие иммуносупрессии (ИД, первичные, вторичные).
2. Разнонаправленные изменения антигенного состава ("маскировка" опухолевых клеток).
3. Синтез блокирующих факторов.
4. Иммуностимуляция.
5. Избирательное ускользание опухолевых клеток (прекращение экспрессии АГ HLA системы на поверхности злокачественных клеток. Нейробластома практически не содержит АГ HLA).
6. Мутации

**Принципы терапии опухолей**

1. Хирургическое лечение.

2. Лучевая терапия.

3. Химиотерапия.

4. Генная терапия (т.е. искусственное введение в поврежденную клетку новой генетической информации). Онкогенные вирусы могут использоваться как векторы для введения генетической информации. Онкогенные вирусы обеспечивают относительно жесткую фиксацию информационного материала, обладают высокой тропностью к клеточным рецепторам, устойчивостью к эндонуклеазам, способны к внедрению новой необходимой информации в область промотора, либо к самостоятельной ее экспрессии.

**Основные составляющие онкотерапии будущего**

1. Направленная доставка противоопухолевых препаратов в раковые клетки с помощью различных биологически активных молекул-векторов.
2. Иммунотерапия (иммунокоррекция), т.е. стимуляция тем или иным способом собственных защитных иммунных механизмов онкологического больного.
3. Лечение онкологии антиангиогенными препаратами – ингибиторами опухолевого роста, т.е. уничтожение опухоли путем воздействия на ее кровоснабжение.

**Список использованной литературы**

1. Шанин В.Ю. Клиническая патофизиология (п/р Шевченко Ю.Л.) // Учебник для медицинских вузов.- СПб."Специальная литература", 1998,- С.569.

2. Алексеевская О.Д. и др. Изменение экспрессии эмбриоспецифических белков при развитии множественной пен. устойчивости опухолевых клеток / Алексеевская О.Д., Анфитова Т.Л., Джураева Ф.Х. // Вестник ОПЦ АМН России.- 1993.- N 2. С.21-30.

3. Гарькавцева Р.Ф. Генетический анализ наследственного предрасположения и прогнозирования рака молочной железы. Маммология. - 1996. - С. 10-14.

4. Персидский Ю.В., Барштейн Ю.А. Биологические проявления действия фактора некроза опухоли и его роль в патогенезе ряда болезней. // Архив патологии. 1992. - N 2. - С.5-10. - Библиограф.: 72 назв.

5. Кривчик А.А. П/ф аспекты опухолевого роста. Минск, "Вышейшая школа", 1987.

6. Осинский С.П. Искусственная гипергликемия в терапии опухолей: методологические подходы и патофизиологические эффекты. Эксперим. онкология 1993, С.16.

7. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. - Мн. Медицина. 1974.