

Патофизиология

Герасимова Людмила Ивановна

К.м.н., доцент

gerasimova@petrsu.ru

Патофизиология опухолевого роста

Основные понятия темы

- Опухоль
- Этиология опухолей
- Механизм опухолевой трансформации
- Особенности опухоли
- Влияние опухоли на организм

Опухоль –

- Типовая форма нарушения тканевого роста, возникающая под действием канцерогена
- Проявляется патологическим разрастанием ткани.
- Характеризуется атипизмом роста, обмена веществ, структуры и функции.

ЭТИОЛОГИЯ

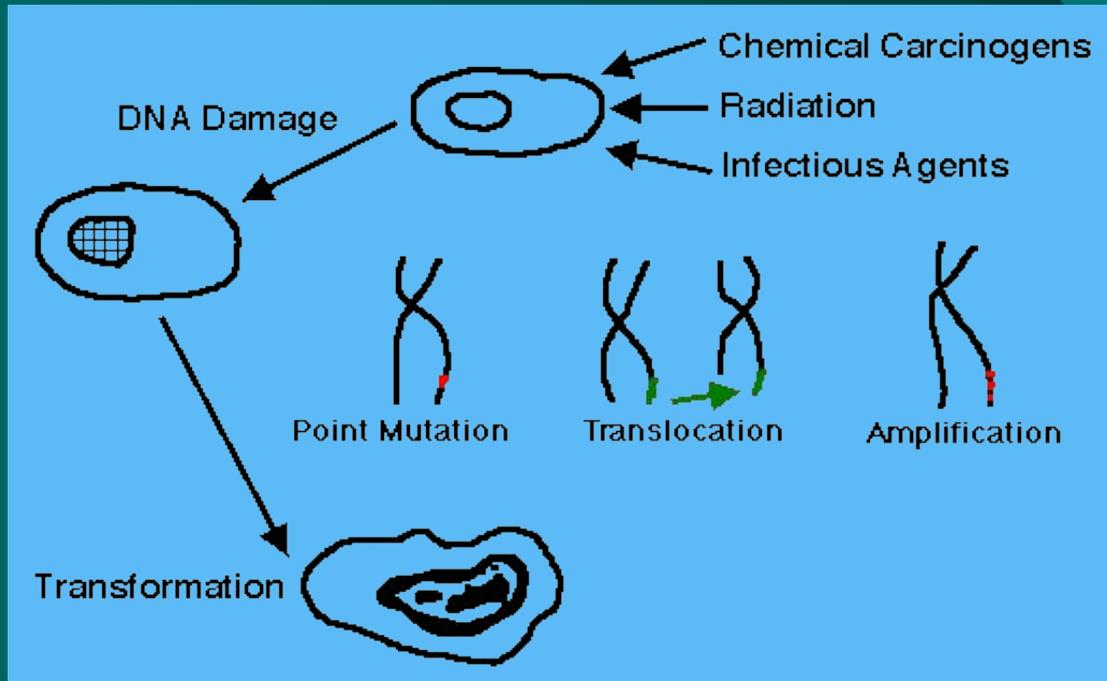
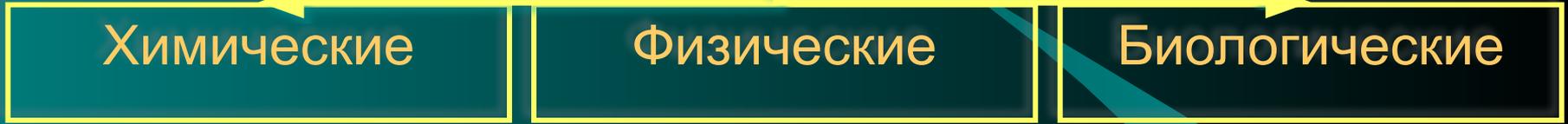
- “Канцерогеном (физическим, химическим или вирусным) называют агент, способный вызывать или ускорять развитие новообразования, независимо от механизмов его действия или степени специфичности его эффекта.”
- Канцероген — это агент, который в силу своих физических или химических свойств может вызвать необратимое изменение или повреждение в тех частях наследственного аппарата, которые осуществляют гомеостатический контроль над соматическими клетками”.

ВОЗ, 1979

4

09/02/2023

Этиология опухолей – канцерогенные факторы



Свойства канцерогенов

- Способность прямо или косвенно влиять на геном клетки;
- Способность проникать через внешние и внутренние барьеры;
- Для трансформации нормальной клетки в опухолевую достаточно небольшая доза канцерогена, которая не приводит к гибели клеток;
- Действие канцерогена необратимо;
- Характерен эффект суммации и кумуляции.

Химический канцерогенез: экзогенные канцерогены



Химический канцерогенез: эндогенные канцерогены

- Физико-химическая модификация продуктов нормального метаболизма:
 - Жёлчные кислоты
 - Эстрогены
 - Некоторые аминокислоты (тирозин, триптофан)
 - Производные фенола – индол, скатол
 - Липопероксидные соединения
 - и др.

Этапы химического канцерогенеза



Физические канцерогены

- Радиоактивное излучение веществ, содержащих ^{32}P , ^{131}I , ^{90}Sr и др.
 - Рентгеновское излучение
 - α -, β -, γ -излучения
 - Нейтронное излучение
 - Ультрафиолетовое излучение
-
- Прямое или опосредованное (через \uparrow свободнорадикального окисления) воздействие на ДНК

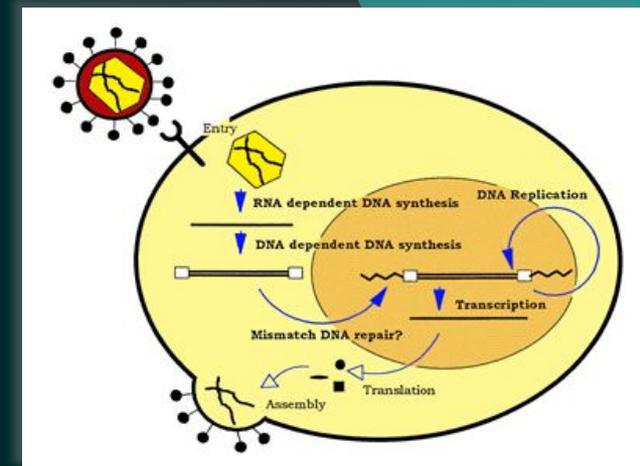
Вирусный канцерогенез

• ДНК-содержащие вирусы

- паповавирусы вызывают доброкачественные опухоли – папилломы кожи и слизистых
- аденовирусы индуцируют пролиферативное воспаление слизистых дыхательных путей
- герпес-вирусы – причина контагиозного лимфоматоза кур, карциномы почек у лягушек, лимфомы Беркита, рака шейки матки
- вирусы группы оспы вызывают доброкачественные гистиоцитомы)

• РНК-содержащие вирусы

- ретровирусы, онкорнавирусы имеют фермент **обратную транскриптазу** вызывают лейкозы, саркомы, рак молочной железы

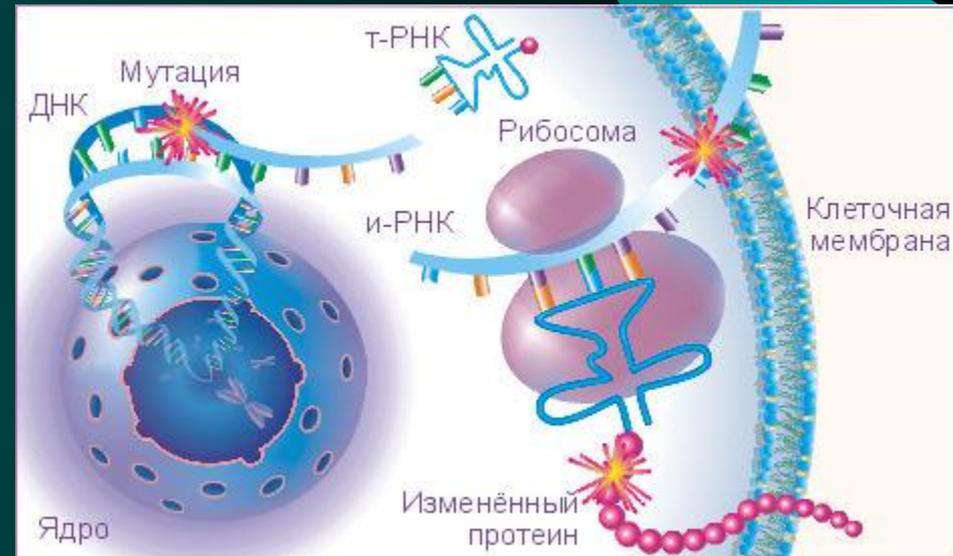


Значение внутренних факторов организма

- **Возраст.**
Рак – болезнь пожилого возраста (И. В. Давыдовский)
- **Наследственность:**
 - передаются по наследству: семейный полипоз (а-д), нейрофиброматоз (а-д), ретинобластома (а-д), лейкоз (а-д, а-р).
 - наследственная предрасположенность: рак молочной железы, связь рака желудка с группой крови II и т.д.
- **Хромосомные нарушения** (с-м Дауна, с-мы Клайнфельтера, Шерешевского-Тернера, трисомия XXX)
- **Наследственные иммунодефициты:** 90 % - гемобластозы. Продолжительная иммунодепрессивная терапия.
- **Гормональные расстройства**

Стадии канцерогенеза: Инициация (трансформация)

- Внедрение чужеродной генетической информации или «пробуждение» собственной канцерогенности.
- **Формирование опухолевой программы** (опухолевого генотипа) – установка на бесконечное число делений:
 1. Активации клеточных онкогенов вследствие **мутаций** или **эпигеномных влияний**
 2. Снижения активности антионкогенов.
- Онкогены – группа генов, необходимых для пролиферации, дифференцировки клетки на определенных стадиях её развития
- Онкосупрессоры – антионкогены: p53, p27



Стадии канцерогенеза: активация (промоция)

- Реализация опухолевой программы в опухолевом фенотипе (синтез онкобелков, признаки атипизма): Онкобелки – факторы роста, рецепторы факторов роста, вторичные мессенджеры, модуляторы генов
Свойства опухоли:
 - 1) нерегулируемое размножение
 - 2) снижение дифференцировки, приближение к эмбриональным клеткам (анаплазия)
 - 3) функциональный атипизм
 - 4) антигенный атипизм
 - 5) морфологический атипизм
 - 6) автономность
- **Формирование первичного опухолевого узла** (моноклональной опухоли) опухоль растет «сама из себя»

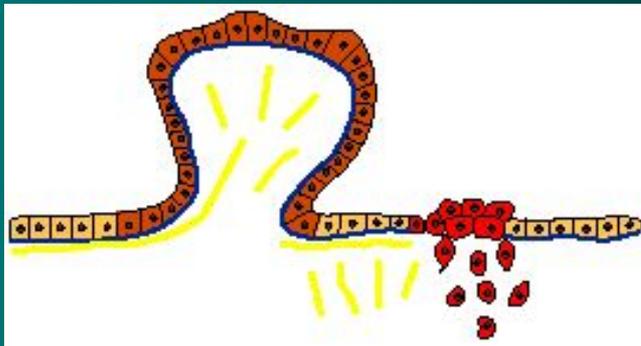
Стадии канцерогенеза: Опухолевая прогрессия

- качественное изменение свойств опухоли, как правило, в сторону озлокачествления, нарастание гетерогенности, переход к **поликлоновой стадии**.
- **Факторы прогрессии:**
 - 1) спонтанные мутации;
 - 2) результат отбора: противоопухолевый иммунитет, условия питания, доступность субстратов и т.д.
- **Признаки прогрессии:**
нарастание клеточного атипизма, ускользание от проводимой терапии, метастазирование и т.д.

Цито- и гистодифференцировка опухолей

- **Доброкачественные опухоли:**

- частично дифференцированы
- имеют капсулу
- рост экспансивный
- преобладают признаки тканевого атипизма
- функции частично сохранены.
- Для обозначения используют окончание –ома (миома, аденома, фиброма и т.д.)

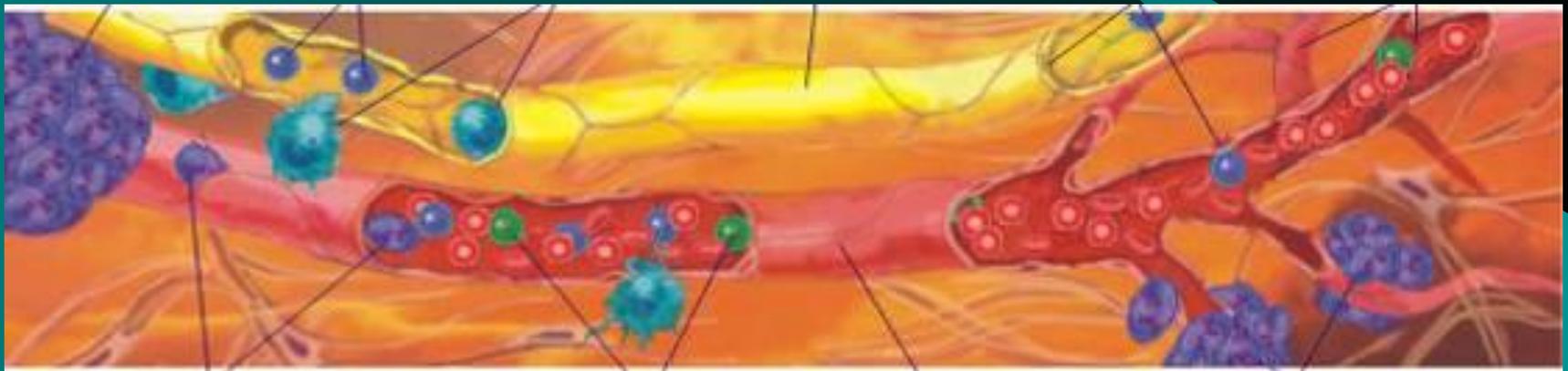


- **Злокачественные опухоли**

- низкодифференцированные
- не имеют капсулы
- рост инфильтративный
- преобладают признаки клеточного и других видов атипизма
- функции утрачены
- метастазирование (лимфогенное, гематогенное, полостное, имплантационное)
- Для обозначения используют окончание –карцинома (из эпителиальных тканей), –саркома (из соединительной ткани) и т.д.

Метастазирование

Первичная опухоль Т-лимфоцит Моноцит Лимфатический сосуд Эндотелиальная клетка Капиллярная сеть



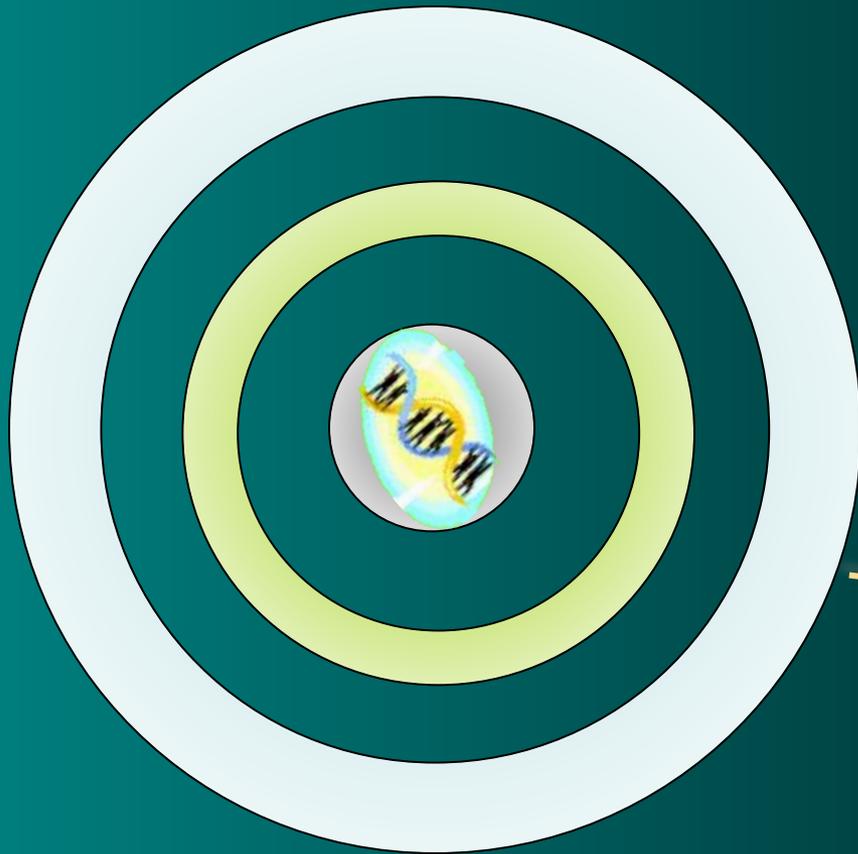
Отделившиеся опухолевые клетки

В-лимфоцит

Кровеносный сосуд

Вторичная опухоль (метастазы)

Антибластомная резистентность организма



Антиканцерогенные механизмы
инактивация канцерогенов,
элиминация в составе желчи, кала, мочи
фагоцитоз, антитела, антиоксиданты

Антицеллюлярные механизмы
Иммуногенные ф-ры: Т-киллеры,
макрофаги, антитела, НК,
Неиммуногенные ф-ры: ФНО, ИЛ-1,
кейлоны

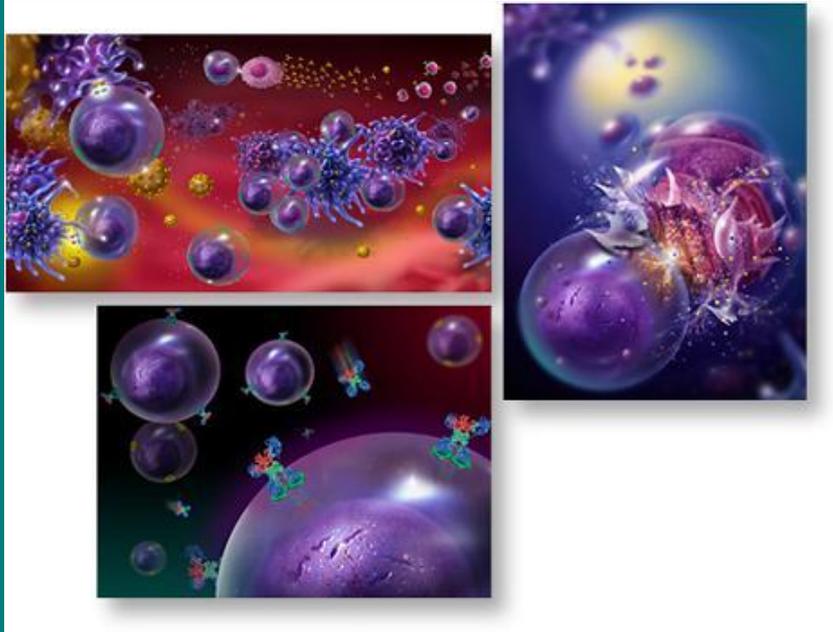
Антитрансформационные механизмы
Антимутационная система репарации
ДНК,
антионкогены

Антигенные особенности опухоли

- «Упрощение» АГ, видоспецифичные, эмбриональные АГ
- Комплексные вирус-ассоциированные АГ
- Опухолевые АГ



Противоопухолевый иммунитет



- **Первичный противоопухолевый иммунитет**

- Фагоциты
- NK-клетки
- ФНО- α
- γ -интерферон

- **Вторичный противоопухолевый иммунитет**

- Клеточные механизмы иммунитета (Т-лимфоциты: эффекторы ГЗТ, киллеры)
- Гуморальные механизмы иммунитета (АТ)

Влияние опухоли на организм

- **Местные эффекты**

- Инвазивный рост, сдавление, деструкция ткани, нарушение крово-, лимфобращения
- Образование и выделение метаболитов, вызывающих дисфункцию органов
- Подавление местных ф-ров системы ИБН: фагоцитов, лимфоцитов, лизоцима, ИФН, развитие местного воспаления

- **Общее действие** – паранеопластический синдром

Паранеопластический синдром

- **Раковая кахексия**
- **Иммунодепрессия**
– повышенная подверженность инфекционным заболеваниям
- **Тромбо-геморрагический синдром**
– сладж-феномен, метаболическое повреждение эндотелия и т.д.
- **Сердечно-сосудистая недостаточность**
– токсическое действие на миокард, энергетический дефицит
- **Нарушение толерантности к углеводам, склонность к гипогликемии**
- **Эктопические очаги секреции гормонов:**
АКТГ, инсулин, глюкагон при раке легкого;
паратгормон при раке молочной железы