



**Патофизиология  
злокачественных  
опухолей. Онкогенез**

Проблема опухолевого роста является одной из центральных в современной медицине. *Насчитывается около 200 опухолевых заболеваний.*

Важность ее объясняется, во-первых, тем, что по данным Международного агентства по изучению рака (Лион, Франция) в 2000 году в мире было зарегистрировано 10 миллионов случаев заболевания злокачественными опухолями. Смертность от злокачественных опухолей стоит на втором месте в мире, уступая только смертности от сердечно - сосудистых заболеваний. 2-4% опухолей

Во-вторых, опухолевый рост - это одно из самых загадочных явлений биологии и медицины. Свыше ста лет тому назад великий немецкий патолог *Рудольф Вирхов* заметил: «Нет на земле человека, который мог бы сказать, что такое рак». Эти слова в определенном смысле не потеряли своего значения и сейчас, несмотря на то, что знания об особенностях строения, метаболизма и динамики развития злокачественных опухолей в настоящее время весьма глубоки и обширны.

В-третьих, пока не существует достаточно эффективных радикальных методов лечения опухолей, кроме их оперативного удаления на ранних стадиях процесса, рентгено- и радиотерапии, которая, как правило, приносит ощутимый успех лишь при достаточно поверхностно расположенных опухолях, и химиотерапии, результаты которой далеко не однозначны.

В-четвертых, в последние десятилетия произошло значительное увеличение частоты заболеваний опухолями. В определенное степени оно является относительным, поскольку с каждым годом улучшается онкологическая диагностика. Кроме того, численность населения земного шара растет, и одновременно с этим удлиняется средняя продолжительность жизни людей, а опухоли - чаще всего болезни пожилого возраста.

**Опухоль - это патологическая пролиферативная реакция организма на действие онкогенных факторов, характеризующийся безудержным ростом новообразованных клеток.**

*Опухоль является местным проявлением общего заболевания организма, то есть опухолевогой болезни.*

# СВОЙСТВА ОПУХОЛИ

1. Первичное свойство:

- нерегулируемый рост

2. Вторичные свойства:

а) обязательные

- инвазивность с деструктивным ростом

- системное действие опухоли на организм

- морфологический, биохимический и иммунологический атипизм

## б) факультативные

- способность к метастазированию
- хромосомные аномалии (филадельфийская хромосома)
- нерегулируемость специфических функций (первичная карцинома легких вырабатывает АКТГ)

## ***Морфологический атипизм***

- Для злокачественных опухолей характерны изменения на различных уровнях организации.

## **Биохимический атипизм**

- Опухоль – ловушка глюкозы. Наиболее ярким нарушением тканевого метаболизма в опухолях является то, что в них процессы анаэробного расщепления углеводов преобладают над процессами их аэробного превращения - в опухолевой ткани накапливается значительное количество молочной кислоты.
- Опухоль – ловушка азота. Поскольку в опухолях интенсивно идут пластические процессы, синтез белка в них преобладает над его распадом, в то время как в организме в целом отмечаются обратные соотношения: распад белка превалирует над его синтезом, и азотистый баланс организма в целом является отрицательным.
- В организме, пораженном опухолевой болезнью, резко извращен и липидный обмен. Значительно повышается утилизация тканями свободных жирных кислот, а вследствие этого усиливается липолиз и больной худеет.

## ***Иммунологический атипизм***

- Этот вид атипизма заключается в том, что в опухолях появляются полипептиды и белки, являющиеся носителями чуждой для организма генетической информации, то есть антигены.



# Этиология опухолей

*Возникновение опухолей может быть связано с различными физическими, химическими и биологическими факторами - канцерогенами.*

## **I. Химические канцерогены - 80%.**

Они делятся на экзогенные и эндогенные.

**Экзогенные канцерогены:** табачный дым, бензпирены, фенантрены, нитрозамины, анилиновые красители, ароматические соединения, асбест и многие др.

**Эндогенные канцерогены** - это вещества которые в организме выполняют определенную функцию, но при определенных условиях способны вызывать развитие опухолей. Это стероидные гормоны (особенно эстрогены), холестерин, витамин Д, продукты превращения триптофана и тирозина.

Химические канцерогенные вещества подразделяются на проканцерогены и канцерогены прямого действия. Веществ, относящихся к первой группе, значительно больше, чем канцерогенов прямого действия.

Проканцерогены становятся истинными канцерогенами только в результате их метаболических превращений в организме. Такие превращения претерпевают, в частности, бензопирен, 2-нафтиламин, нитраты и нитриты.

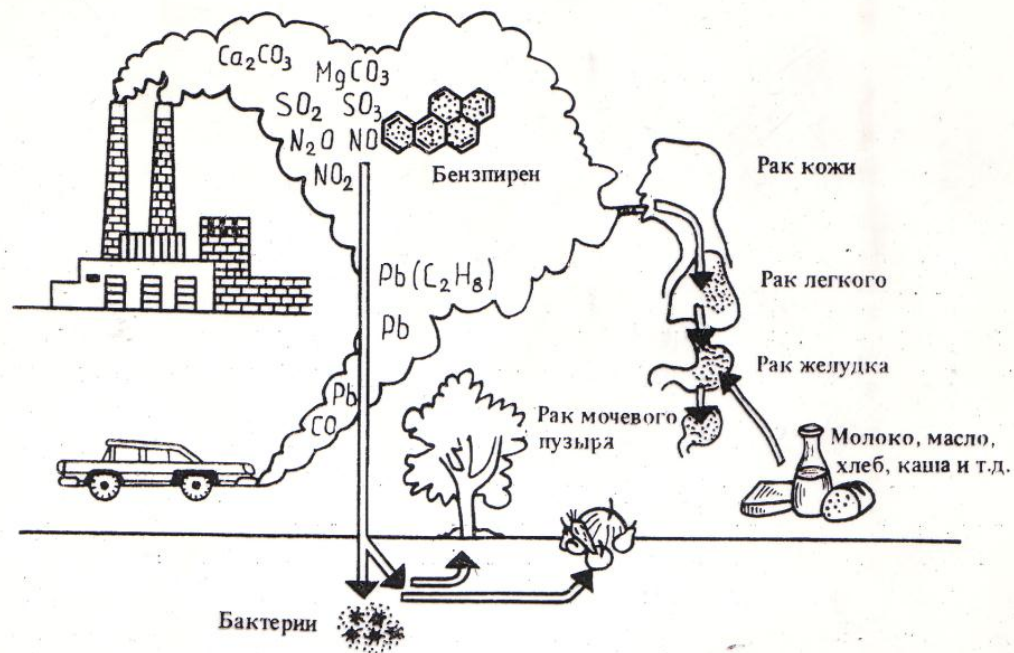
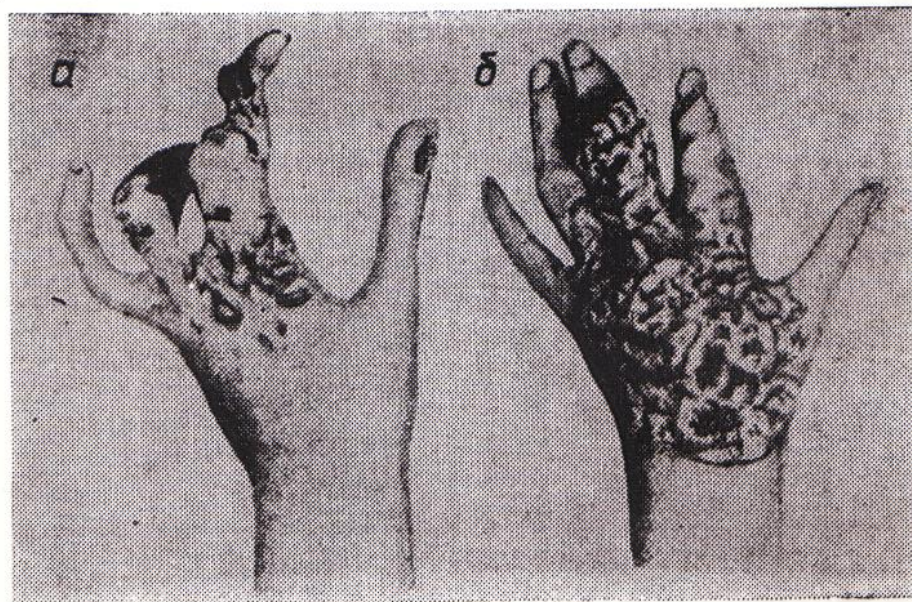


Рис. 17. Источники и кругооборот 3,4-бензпирена в природе (по А. И. Гнатышаку, 1975).

## II. Физические канцерогены - 10%:

- *солнечная (ультрафиолетовая) радиация,*
- *ионизирующая радиация.*

Независимо от вида радиационного воздействия, его канцерогенность на клеточном уровне может реализоваться в виде онкогенных мутаций как соматических, так и половых клеток. Мутации соматических клеток способны вызывать возникновение злокачественных опухолей непосредственно у человека, подвергнувшегося облучению. Мутации половых клеток могут привести к наследуемым онкологическим заболеваниям.



*Рис. 18.* Профессиональный рентгеновский рак кожи рентгентехника (а) и рентгеновский рак кожи на месте рентгенотерапии (б) по поводу экземы (по Н. Н. Петрову, 1947).

### III. Биологические канцерогены - 10%.

Доказана этиологическая роль вирусов:

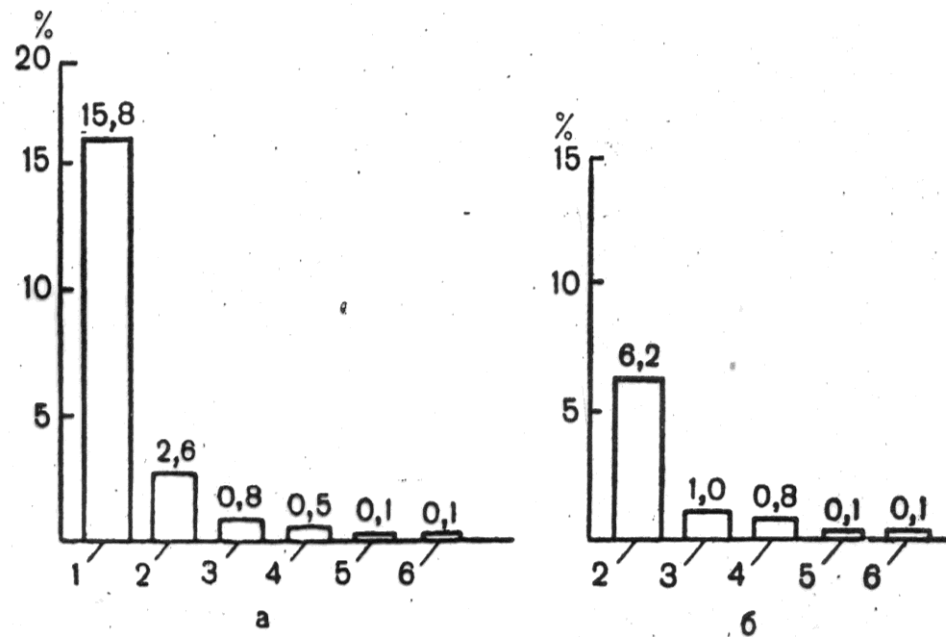


Рис. 17. Относительная встречаемость опухолей человека, этиологически связанных с вирусами [zur Hausen H., 1986].

а — женщины (исключая рак анальной и перианальной области); общее количество 19,9%; б — мужчины (то же), общее количество 8,2%; 1 — шейка матки; 2 — печень; 3 — наружные половые органы; 4 — носоглотка; 5 — лимфома Беркитта; 6 — Т-клеточный лейкоз взрослых.

ВИРУС	НОВООБРАЗОВАНИЕ
<b>Гепатит В</b>	Гепатоцеллюлярная карцинома
<b>HTLV I</b>	Т - клеточный лейкоз
<b>Вирус Эпштейна-Барр (EBV)</b>	Лимфома Беркитта
<b>Вирус Эпштейна-Барр (EBV)</b>	Назофарингеальная карцинома
<b>Вирус папиллом тип 5,8</b>	Бородавчатая эпидермодисплазия
<b>Вирус папиллом тип 16,18</b>	Рак шейки матки
<b>Вирус папиллом тип 16,18</b>	Рак половых органов и вульвы

## **Мутационная теория**

- *Канцерогенез может вызываться мутациями протоонкогенов.*
- *В ходе канцерогенеза реализуется возможность канцерогенных агентов вызывать такие повреждения генома, которые сопровождаются активацией клеточных онкогенов или инактивацией антионкогенов.*



# **Вирусно-генетическая теория**

Теория вирусной этиологии была впервые сформулирована советским ученым Л.А. Зильбером еще в 1946 году.



Л.А. Зильбер  
(1894 – 1966)



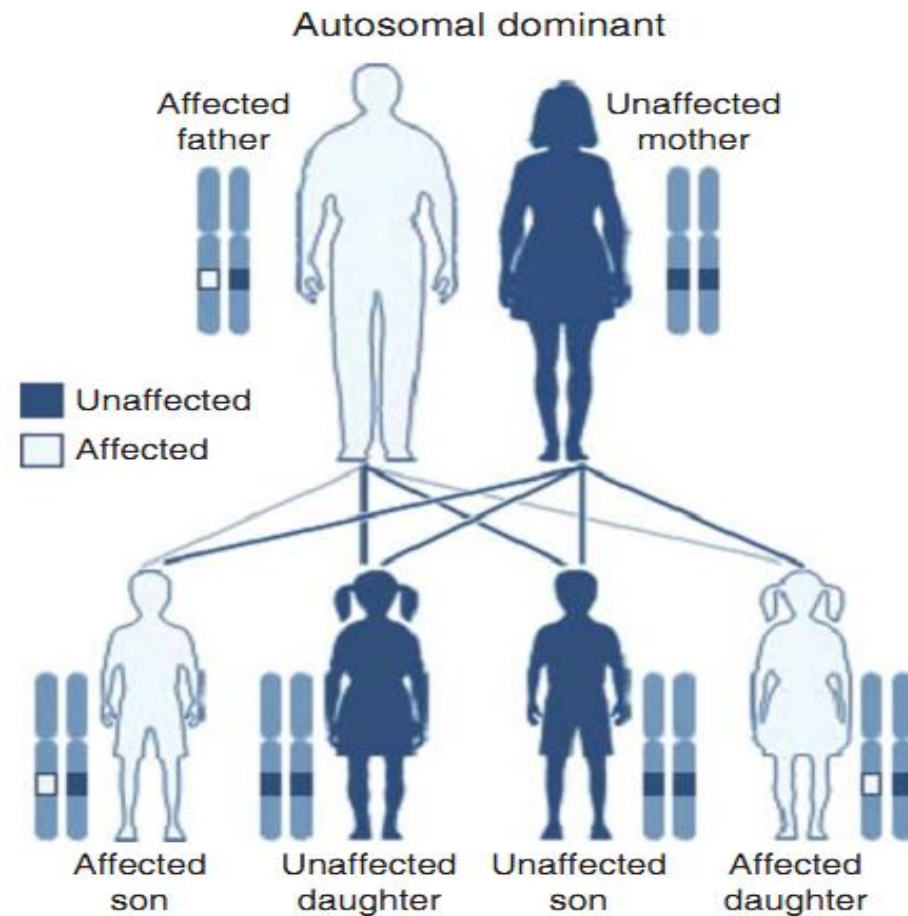
## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ТЕОРИИ

1. Естественно возникающие опухоли вызываются вирусом.
2. Процесс вирусного канцерогенеза не является инфекционным.
3. Вирус является только носителем ДНК.
4. Воздействие опухолеродных вирусов сопровождается изменениями наследственных свойств клетки.
5. Новая генетическая информация, приносимая нуклеиновой кислотой вируса в клетку, встраивается полностью или частично в геном клетки.
6. Вследствие этого клетки выходят из соподчинения контролирующими системами и возникает нерегулируемое размножение клетки.

# Наследственные формы опухолей

- *возникают вследствие мутаций в половых клетках родителей;*
- *наследуемость мутантных аллелей значительно увеличивает риск развития опухолей;*
- *развитие опухоли зависит от пенетрантности конкретной аллели.*

# Предрасположенность к опухолям наследуется аутосомно-доминантно



U.S. National Library of Medicine

# **Гены, являющиеся мишенями онкогенных факторов**

- **Протоонкогены** – нормальные гены клеток, регуляторы пролиферации и дифференцировки клетки.
- **Гены – супрессоры опухолей (антионкогены)**, ингибирующие пролиферацию клеток.
- **Гены, участвующие в гибели клеток путём апоптоза.**
- **Гены, отвечающие за репарацию ДНК.**

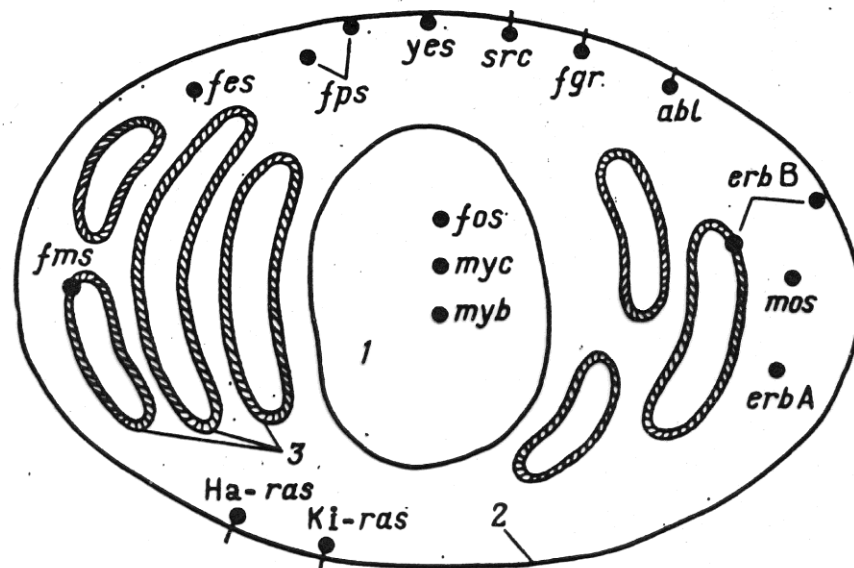


Рис. 2. Локализация ретровирусных онкобелков в животной клетке. Белки, содержащие радикал жирной кислоты (миристиновой или пальмитиновой), изображены в виде шарика с хвостиком; 1 — ядро; 2 — плазматическая мембрана; 3 — внутриклеточные мембраны.

# МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ ОНКОГЕНЕЗА

1. Превращение протоонкогенов в активные клеточные гены.

Механизмы активации протоонкогенов:

- мутации протоонкогенов,
- амплификация – увеличение числа протоонкогенов,
- включение (вставка) промотора (активатора),
- транслокация – перемещение протоонкогена в локус с функционирующим промотором,
- ингибция антионкогена (гена-протектора, супрессора).



2. Экспрессия активных клеточных онкогенов.

3. Инициация – трансформация нормальной клетки в опухолевую.

4. Латентный период.

**Предположительные латентные периоды  
новообразований у человека, ассоциированных  
с вирусами ( по zur H.Hausen. 1986 )**

ВИРУС	НОВООБРАЗОВАНИЕ	ЛАТЕНТНЫЙ ПЕРИОД (ГОДЫ)
<b>Гепатит В</b>	Гепатоцеллюлярная карцинома	30 - 50
<b>HTLV I</b>	Т - клеточный лейкоз	20 - 30
<b>Вирус Эпштейна-Барр (EBV)</b>	Лимфома Беркитта	3 - 12
<b>Вирус Эпштейна-Барр (EBV)</b>	Назофарингеальная карцинома	30 - 40
<b>Вирус папиллом тип 5,8</b>	Бородавчатая эпидермодисплазия	5 - 15
<b>Вирус папиллом тип 16,18</b>	Рак шейки матки	5 - 25
<b>Вирус папиллом тип 16,18</b>	Рак половых органов и вульвы	20 - 50

5. Промоция – размножение опухолевой клетки и образование первичного опухолевого узла.

6. Прогрессия – нарастание признаков злокачественности (автономности).

Основные правила прогрессии:

а) независимость прогрессии множественных опухолей – первичный очаг и метастазы;

б) независимая прогрессия свойств – они претерпевают прогрессию независимо друг от друга.

# Механизмы антибластомной резистентности

## I. Анतिकанцерогенные

### 1. Против химических канцерогенных факторов

- а) реакции инактивации канцерогенов;
- б) выведение канцерогенных агентов из организма в составе желчи, мочи, кала;
- в) фагоцитоз и пиноцитоз канцерогенных агентов;
- г) образование антител против химических канцерогенов (как гаптенных);
- д) ингибирование свободных радикалов антиоксидантами.

### 2. Против биологических канцерогенных факторов

- а) ингибирование онкогенных вирусов интерферонами;
- б) нейтрализация онкогенных вирусов специфическими антителами.

### 3. Против физических канцерогенов

- а) реакции торможения образования и
- б) реакции инактивации свободных радикалов и перекисей водорода и липидов.

## **II. Антитрансформационные механизмы**

1. антимутационные механизмы;
2. антионкогенные механизмы.

## **III. Антицеллюлярные механизмы**

### **1. Иммуногенные**

- а) специфические;
- б) неспецифические

### **2. Неиммуногенные**

- а) фактор некроза опухолей;
- б) интерлейкин - 1;
- в) аллогенное торможение;
- г) кейлонное ингибирование;
- д) канцеролиз липопротеидами;
- е) контактное торможение;
- ж) макроцитоз;
- з) регулирующее влияние гормонов.

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ОПУХОЛЕЙ

1. Индукция опухоли
  - А) физическими факторами;
  - Б) химическими факторами;
  - В) вирусами.
2. Эксплантация опухоли
3. Трансплантация опухоли



ПОЧТА СССР  
4 1976



ОСНОВОПОЛОЖНИК  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОНКОЛОГИИ  
М. А. НОВИНСКИЙ  
1841-1914

