



**Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Кафедра патофизиологии

Нарушения тканевого роста. Опухоли

Презентация к лекции

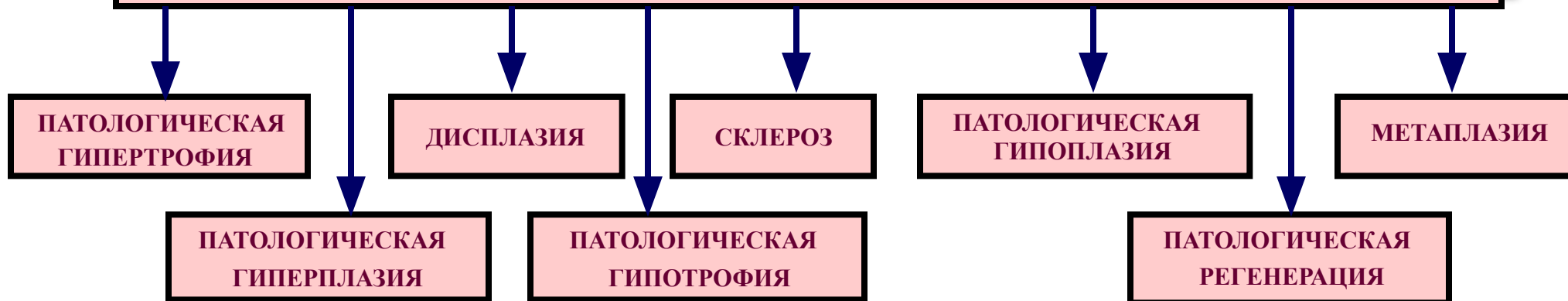
Доцент Андриуца Наталья Сергеевна

2014-2015 уч. год

План лекции

- Типовые формы патологии
- Опухоль, характеристика понятия, виды
- Канцерогенные факторы
- Общие этапы канцерогенеза
- Стадии канцерогенеза
- Опухолевый атипизм
- Клинические синдромы опухолей
- Принципы профилактики и лечения новообразований

ОСНОВНЫЕ ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ ТКАНЕВОГО РОСТА



Терминология

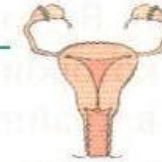
- **Гиперплазия:** часто сопровождает работу органов эндокринной системы: усиление стимуляции **ведет к увеличению количества клеток стимулируемого органа.**

Пример: гипертироидия при болезни Грейвса



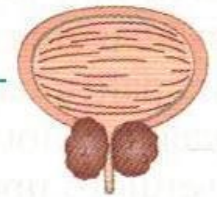
- **Гипоплазия:** уменьшение размеров органа или ткани в результате **уменьшения количества клеток**, чаще всего в ответ на снижение интенсивности стимула.

Пример: уменьшение размеров матки и яичников после менопаузы

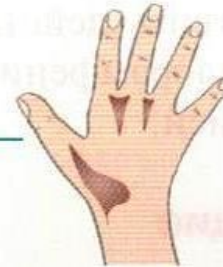


- **Гипертрофия:** увеличение размеров органа или ткани в результате **увеличения объема слагающих их клеток.**

Пример: увеличение размеров мочевого пузыря в результате обструкции уретры увеличенной простатой

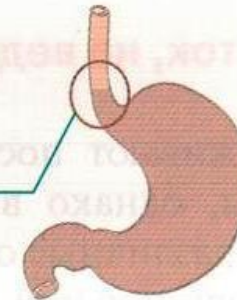


- **Атрофия:** (часто заключающаяся в потере клеток органом или тканью **одновременно с уменьшением клеток в размере**) имеет место во многих тканях при снятии стимуляции и/или отсутствии нагрузки. Пример: атрофия мышц с нарушенной иннервацией



- **Метаплазия:** замена ткани одного типа тканью другого в ответ на раздражение, которая во многих случаях обратима при снятии причины.

Пример: эпителий Барретта в пищеводе

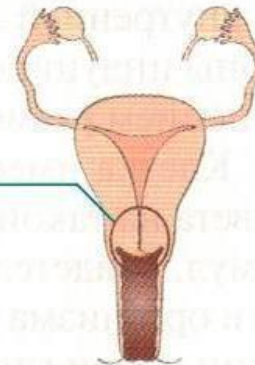


- **Дисплазия:** **предраковое состояние** в ткани, вызванное мутацией.

Клетки имеют много признаков, характерных для клеток злокачественной опухоли, однако не способны распространяться или метастазировать. Дисплазия на ранних стадиях может быть обратимой.

На поздних стадиях вероятна малигнизация, шансы на которую повышаются со временем;

тем не менее такое развитие событий не является обязательным. Пример: дисплазия эпителия шейки матки



Опухоль — избыточное разрастание
ткани в организме.

**Патогенетическую основу
опухолевого процесса составляет
нарушение генетической программы
клетки, ведущее к синтезу
онкобелков, обуславливающих
опухолевый атипизм.**

Канцерогенные факторы

- **Химические** канцерогены
- **Физические** канцерогены
- **Вирусные** канцерогены

Общие этапы канцерогенеза

Канцерогены
(химические,
физические,
биологические)

РНК -
содержащий
онкогенный
вирус

ДНК -
содержащий
онкогенный
вирус

РЕВЕРТАЗА

ДНК – КОПИЯ
ОНКОРНАВИРУСА
(ДНК – ПРОВИРУС)

ПРОТООНКОГЕНЫ. АНТИОНКОГЕНЫ

- депрессия антионкогена
 - транслокация с-онс
 - мутация с-онс
 - амплификация с-онс
 - инсерция гетеротопного промотора
- (опухолевый генотип)

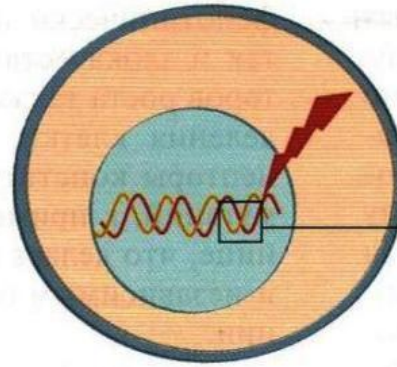
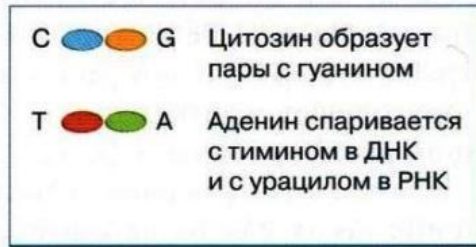
I этап:

взаимодействие
канцерогенов
с геномом клетки

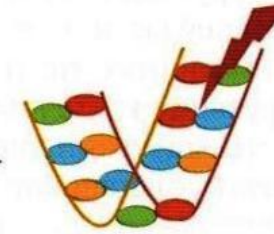
II этап:

трансформация
протоонкогена
в онкоген

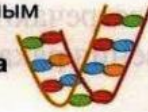
Последствия генных мутаций



Мутация: замена тимина на гуанин



Мутация **не была** распознана репаративным аппаратом клетки или **не была устранена**



Мутация, ведущая к потере жизнеспособности



Гибель клетки

Мутация сохраняется

- ◆ Может принимать участие в злокачественной трансформации клетки
- ◆ Может быть полезной
- ◆ Может не иметь эффекта
- ◆ Мутация в половых клетках может привести к развитию наследственного заболевания



Клетка выживает
Мутации передаются дочерним клеткам при делении

Мутация произошла в некодирующей области ДНК (интроне), незначимой в плане регуляции. Мутация сохраняется и может быть обнаружена в дочерних клетках

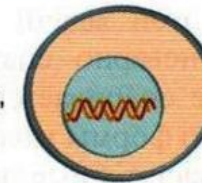
Дефект ДНК исправляется системой репарации, удаляющей поврежденный участок и синтезирующей его заново по матрице интактной цепи ДНК



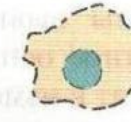
Клетка сохраняется и продолжает делиться, передавая дочерним клеткам нормальный геном

Неправильное спаривание азотистых оснований было **распознано** клеткой

Дефект устраняется узкоспециализированной системой, такой как система репарации тиминных димеров



Системы репарации ДНК не в состоянии устранить дефекты: клетка запускает процесс апоптоза



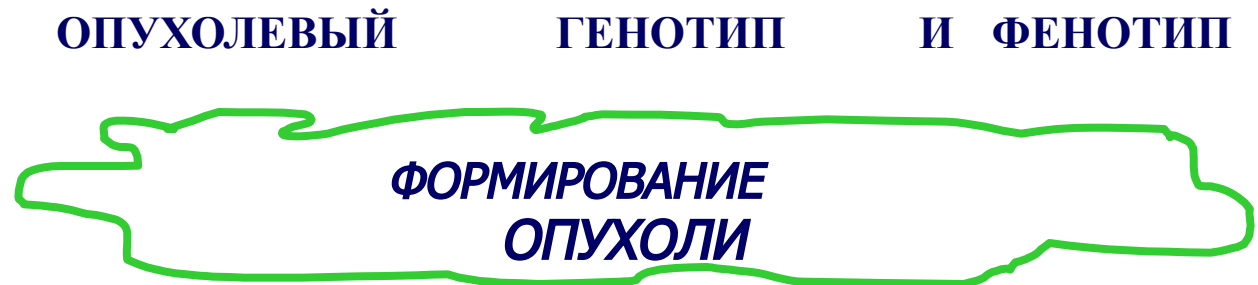
Гибель клетки

Общие этапы канцерогенеза

III этап:
синтез и реализация
эффектов онкобелков,
опухолевая
трансформация
клетки



IV этап:
деление
опухолевой
клетки



Группы онкобелков (с-онс)

□ Онкобелки – факторы роста

(непрерывный, неадекватный, нерегулируемый синтез)

□ Онкобелки – рецепторы факторов роста

(способность к самовозбуждению)

□ Онкобелки – вторые мессенджеры («долгожительство» опухолевых клеток)

□ Онкобелки – модуляторы генов

(эти ядерные белки, в отличие от гистонов, способны вызывать экспрессию генов)

Стадии канцерогенеза

- I. **Инициация канцерогенеза** (внедрение чужеродной генетической информации или «пробуждение» собственной онкогенности)
- II. **Формирование опухолевой программы** (опухолевого генотипа)
- III. **Реализация опухолевой программы в опухолевом фенотипе** (синтез онкобелков и др. признаки атипизма)
- IV. **Формирование первичной, моноклоновой опухоли**
- V. **Опухолевая прогрессия**

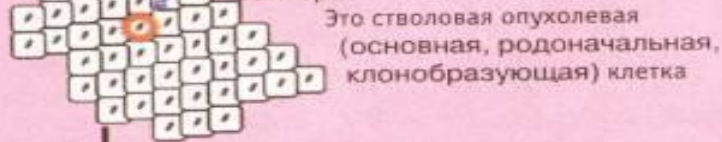
Феномен опухолевой прогрессии

Опухолевая прогрессия (по Фулдсу)

Нормальные клетки ткани (органа)



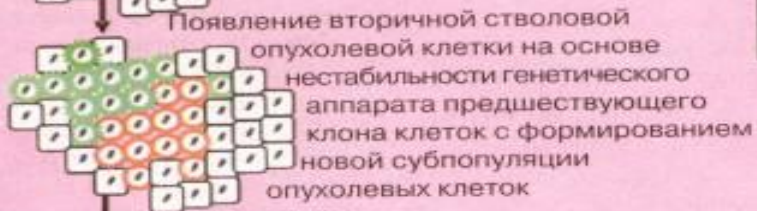
Клетка, подвергшаяся опухолевой трансформации после воздействия канцерогенного фактора



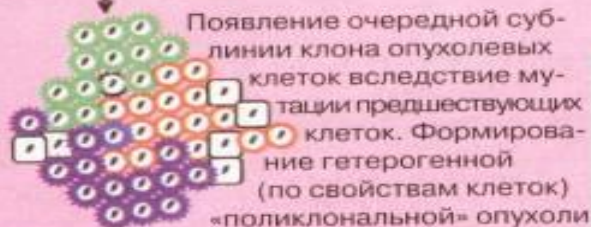
Это стволовая опухолевая (основная, родоначальная, клонообразующая) клетка



Формирование гомогенной (по свойствам клеток) моноклональной (первичной) опухоли



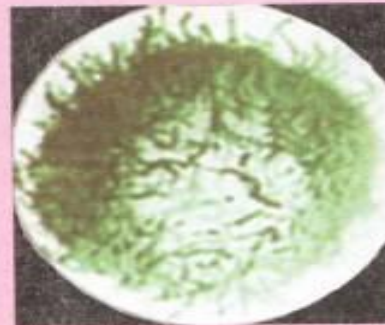
Появление вторичной стволовой опухолевой клетки на основе нестабильности генетического аппарата предшествующего клона клеток с формированием новой субпопуляции опухолевых клеток



Появление очередной сублинии клона опухолевых клеток вследствие мутации предшествующих клеток. Формирование гетерогенной (по свойствам клеток) «поликлональной» опухоли



Нормальный эмбриональный фибробласт (электронная микроскопия)



Фибробласт, подвергшийся опухолевой трансформации

- Это переход от моноклоновости (гомогенности свойств опухолевых клеток) к поликлоновости (гетерогенности свойств новых сублиний опухолевых клеток) на основе нестабильности генетического аппарата клеток, претерпевших опухолевую трансформацию

ЗНАЧЕНИЕ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ

ПОВЫШЕНИЕ
ИЗМЕНЧИВОСТИ
ГЕНОТИПА
ОПУХОЛЕВЫХ
КЛЕТОК

ВОЗРАСТАНИЕ
СТЕПЕНИ
ПРИСПОСОБЛЯЕМОСТИ
КЛЕТОК ОПУХОЛИ

ПОСТОЯННОЕ
ИЗМЕНЕНИЕ
ФЕНОТИПА
ОПУХОЛЕВЫХ
КЛЕТОК

ПОВЫШЕНИЕ
РЕЗИСТЕНТНОСТИ
КЛЕТОК

ОПУХОЛИ

Виды опухолевого атипизма

□ Относительная автономность и нерегулируемость размножения клеток

□ Снижение уровня дифференцировки опухолевых клеток:

- метаболический
 - морфологический
 - антигенный
 - функциональный
- атипизм
-
- ```
graph LR; A[атипизм] --- B[• метаболический]; A --- C[• морфологический]; A --- D[• антигенный]; A --- E[• функциональный];
```

□ Атипизм роста опухоли:

- экспансивный
- инвазивный и деструктивный

# Характеристика атипизма опухолей



# Виды доброкачественных опухолей

Латинское название ткани + суффикс «**ома**»

**Липома** – опухоль из жировой ткани

**Фиброма** - из соединительной ткани

**Остеома** – из костной ткани

**Аденома** – из железистого эпителия

**Миома** – из мышечной ткани



# Виды злокачественных опухолей

**Карцинома**, или собственно рак — из **эпителиальных клеток**

*(например: рак предстательной железы, лёгких, молочной железы, прямой кишки)*

**Меланома** — из меланоцитов

**Саркома** — из **соединительной ткани**, костей и мышц (мезенхима)

**Лейкоз** — из стволовых клеток костного мозга

**Лимфома** — из лимфатической ткани

**Тератома** — из зародышевых клеток

**Глиома** — из глиальных клеток

**Хориокарцинома** — из ткани плаценты

# Отличия доброкачественных и злокачественных опухолей

## Цитологические особенности опухолевых клеток

Ядерный плеоморфизм

Ядерная гиперхромия

Возросшее ядерно-плазматическое отношение

Увеличение количества наблюдаемых митозов

Атипичные митозы



Вариации размера и формы

Более интенсивное окрашивание ядра в силу увеличенного количества хроматина

Нормальное отношение 1:4, у опухолевых клеток этот показатель колеблется от 1:2 до 1:1

Часто пребывают в фазе митоза дольше нормальных клеток, делящихся сравнительно быстро

Опухолевые клетки часто анеуплоидны

## Свойства доброкачественных и злокачественных новообразований

### Доброкачественные

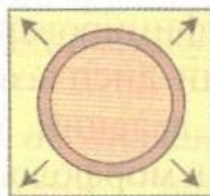
#### Клинические

- ◆ Медленное увеличение размеров
- ◆ Ровный край
- ◆ Не спаяна с окружающими тканями
- ◆ Нет изъязвлений или кровотечений
- ◆ Нет дополнительных повреждений
- ◆ Редко бывает болезненной
- ◆ Нет увеличения лимфатических узлов

#### Морфологические

- ◆ Поверхность среза ровная
- ◆ Микроскопическое сходство с клетками ткани происхождения
- ◆ Часто заключена в капсулу из плотной соединительной ткани
- ◆ Не прорастает на близлежащие органы
- ◆ Небольшое количество митозов, митоз нормальный
- ◆ Изменения ядерной морфологии незначительны, ядрышки плохо различимы

Край органа



Экспансивный рост

Гладкая поверхность среза  
Может быть инкапсулирована

Опухолевые клетки в кровотоке и лимфатических узлах отсутствуют

### Злокачественные

#### Клинические

- ◆ Быстрый рост
- ◆ Неровные края
- ◆ Спаяние с кожей, мышцами и прочими прилежащими структурами
- ◆ Изъязвления или кровотечения
- ◆ Опухоли-сателлиты (редко)
- ◆ Лимфатические узлы увеличенные и безболезненные
- ◆ На ранних стадиях часто безболезненна

#### Морфологические

- ◆ На поверхности среза обнаруживаются очаги некроза и кровоизлияний
- ◆ Чаще всего мало похожа на клетки исходной ткани
- ◆ В случае наличия капсулы (редко) наблюдается распространение за ее пределы
- ◆ Прямая инвазия в близлежащие ткани и органы
- ◆ Цитологические признаки злокачественности
- ◆ Множественные митозы, часто атипичные
- ◆ Значительные изменения цитологических свойств, ядрышки часто хорошо различимы

Неровный инфильтрированный край

Прилежащие органы



Дочерние (сателлитные) узлы

Очаги некрозов и кровоизлияний

Отдаленные гематогенные метастазы

Лимфатический узел

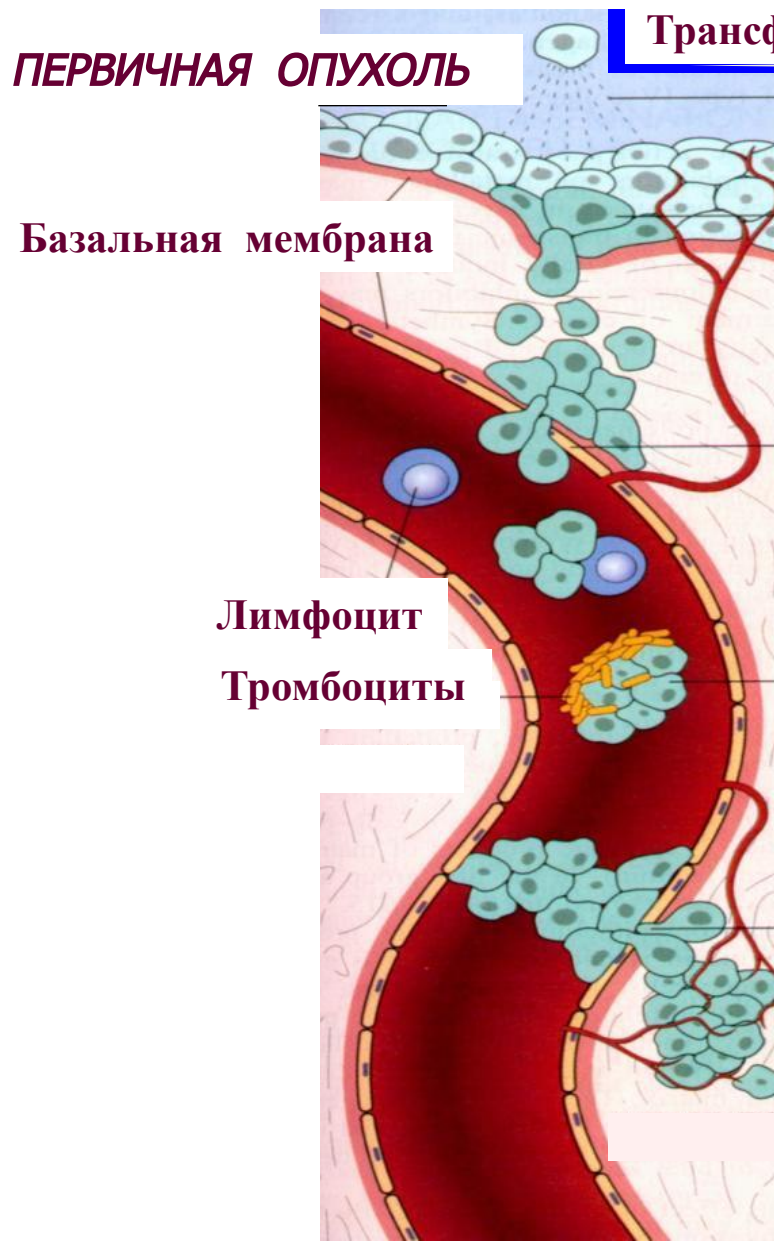
# Клинические синдромы опухолей

- **Синдром «плюс-ткань»** - выявление опухолевидного образования, состоящего из опухолевых клеток.
- **Синдром патологических выделений** – слизь, кровь, гной, сопровождающие рост и распад опухоли.
- **Синдром нарушения функции органа** – нарушение фонации при раке гортани, дефекации при раке прямой кишки.
- **Синдром малых признаков** – минимальные изменения в состоянии человека без видимой причины: слабость, плохое настроение, снижение аппетита, отвращение к мясной пище.

# Синдром «плюс-ткань»

| <i>Характеристика</i>      | <i>Доброкачественная опухоль</i> | <i>Злокачественная опухоль</i>                |
|----------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------|
| Рост                       | Медленный                        | Быстрый                                       |
| Поверхность                | Гладкая                          | Бугристая                                     |
| Граница                    | Четкая                           | Нечеткая                                      |
| Консистенция               | Мягкоэластичная                  | Каменистой плотности                          |
| Подвижность                | Сохранена                        | Может отсутствовать                           |
| Связь с кожей              | Отсутствует                      | Определяется                                  |
| Нарушение целостности кожи | Отсутствует                      | Может быть изъязвление                        |
| Регионарные лимфоузлы      | Не изменены                      | Могут быть увеличены, безболезненные, плотные |

# Этапы метастазирования («Метастатический каскад»)



Трансформированные клетки

- Клональная экспрессия
- Опухолевая прогрессия
- Рост
- Ангиогенез

Метастазирующий пул клеток

- ✓ Инвазия через базальную мембрану
- ✓ Проникновение через внеклеточный матрикс
- ✓ Интравазация
- ✓ Взаимодействие с лимфоцитами
- ✓ Эмбол опухолевых клеток

✓ Адгезия к базальной мембране сосуда

✓ Экстравазация

**МЕТАСТАЗ ОПУХОЛИ**

✓ Ангиогенез

# Рецидивировани

(лат. *recidivus* - возобновляющийся)

- \* повторное развитие новообразования
- \* того же гистологического строения
- \* на прежнем месте, после его удаления или деструкции

# Антибластомная резистентность

- \* **свойство организма**
- \* **препятствовать проникновению канцерогенных агентов в клетку, её ядро и/или их действию на геном;**
- \* **обнаруживать и устранять онкогены или подавлять их экспрессию;**
- \* **обнаруживать и разрушать опухолевые клетки, тормозить их рост (*феномен cancer in situ*)**

# МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА

## АНТИ КАНЦЕРОГЕННЫ Е

- препятствие проникновению канцерогенов в организм, клетку, ядро
- препятствие действию канцерогенов на геном клетки

## АНТИ МУТАЦИОННЫ Е

- подавление экспрессии онкогена
- обнаружение и устранение онкогена

## АНТИ ЦЕЛЛЮЛЯРНЫ Е

- обнаружение и разрушение опухолевой клетки
- обнаружение и торможение роста опухолевой клетки.



# **ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ**

**УМЕНЬШЕНИЕ  
СОДЕРЖАНИЯ  
КАНЦЕРОГЕНОВ  
В ОКРУЖАЮЩЕЙ  
СРЕДЕ**

**ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ  
КОНТАКТА  
КАНЦЕРОГЕНОВ  
С ОРГАНИЗМОМ**

**ПОВЫШЕНИЕ  
ОБЩЕЙ И  
АНТИБЛАСТОМНОЙ  
РЕЗИСТЕНТНОСТИ  
ОРГАНИЗМА**

**РАННЕЕ  
ВЫЯВЛЕНИЕ  
И ЛЕЧЕНИЕ  
ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ  
СОСТОЯНИЙ**

# ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ

ПОВЫШЕНИ  
Е ОБЩЕЙ  
АНТИБЛАСТОМНОЙ  
РЕЗИСТЕНТНОСТ  
И ОРГАНИЗМА

УДАЛЕНИЕ  
И/ИЛИ  
РАЗРУШЕНИЕ  
ОПУХОЛИ

**способы:**

- \* хирургически
- \* химиотерапевтический
- \* радиотерапевтический
- \* комбинированный