План

1. Властивості пухлин.
2. Етіологія пухлин.
3. Патогенез.
4. Взаємозв’язок між пухлиною і організмом.
5. Відмінності доброякісних і злоякісних новоутворів.

**Уявлення про канцерогенез**

В структурі захворюваності і смертності населення світу злоякісні пухлини посідають друге місце після патології серцево-судинної системи. Помітна тенденція до росту анкопатології.

Пухлина – це типовий патологічний процес у вигляді розростання тканини, яке характеризується безмежністю і нерегулярністю росту, атиповістю структурних елементів.

Властивості пухлин

Універсальною і обов’язковою властивістю всіх пухлин (добро і злоякісних) є їх здатність до необмеженого росту. Безконтрольна надмірна проліферація пухлинних клітин зовсім на означає, що вони діляться швидше за гомологічні клітини здорової тканини. Навпаки, деякі клітини ростуть значно швидше, ніж найзлоякісна пухлина, наприклад, ембріональні клітини, регенеруючи печінка. Отже, не швидкість поділу і росту, а його характер відрізняє проліферацію пухлинних клітин від нормальних. Безмежність росту полягає у тому, що пухлинні клітини, неспроможні черпати ресурс поділу. З’ясовано, що в кожній клітині закладна генетична програма, яка обмежує кількість її поділів. Тобто, здорова клітина росте, ділиться певну кількість разів (для кожного типу клітини індивідуально), причому з кожним поділом вкорочується теломерні ділянки хромосом. І коли теломери вкорочуються в певну кількість раз, в них проходять порушення, несумісні з нормальним існуванням клітини, що супроводжується старінням і зупинкою ділення (апоптоз). В пухлинних клітинах існує активний фермент теломераза, який постійно нарощує ділянки теломер. Тому, не дивлячись на старіння пухлинних клітин, тривалість їх життя практично необмежена, що називається іммортальністю.

Пухлинній клітині притаманні ще одна риса – нерегулярність росту. На рівні всього організму клітинний ріст контролюється нервовою та ендокринною системами, а на місцевому рівні – мітогенами і кейлонами. Пухлинна клітина виходить з-під цього контролю, тобто проявляє автономність росту. Ця автономність неабсолютна, але тою чи іншою мірою характерна для всіх пухлин. Якщо пухлина частково зберігає здатність піддаватися контролюючому впливу гормонів, то її називають гормонозалежною. Автономність зовсім не означає, що пухлина втратила будь-які зв’язки з організмом. Ці зв’язки тільки стали іншими. Їх можна охарактеризувати як зв’язки між господарем і паразитом.

Третя відмінна риса пухлинних клітин – анаплазія, під якою розуміють стійку їх диференціацію, втрату характерної для нормальних клітин здатності утворювати специфічні тканинні структури або продукувати специфічні речовини. Іншими словами, це повернення до ембріонального стану, це спрощення структурно-хімічної організації.

Пухлина виникає з однієї материнської клітини, яка зазнає генної мутації. Від спільного нормального предка пухлинні клітини відрізняються за багатьма параметрами. Ця відмінності стосується структури клітин та їх органоїдів, метаболізму, специфічних властивостей і функцій.

Тому виділяють морфологічну, біохімічну, фізико-хімічну, імунологічну і функціональну анаплазію.

Суть морфологічної анаплазії зводиться до появи тканинної, клітинної і субклітинної ??????????. Пухлинним клітинам притаманний поліформізм, вони набувають як менших, так і більших розмірів, а також невластивої нормальним клітинам форми. Співвідношення між ядром і цитоплазмою зводиться на користь ядра за рахунок його збільшення. Спостерігається багато ядерність гіперхроматоз ядер внаслідок кількості ядерець і міграція їх у цитоплазму. В субклінічних структур найбільших змін зазнають мітохондрії: кількість і розміри їх зменшуються, кристи також стоншуються і зникають.

На тканинному рівні спостерігаються зміни форм і розмірів структур, утворених пухлинними клітинами. Іноді пухлина повністю втрачає морфологічні ознаки, які вказували б на походження її з певної диференційної тканини.

Біохімічна анаплазія – особливості метаболізму пухлинних клітин, викликані зміною їх генетичного апарату. Канцерогени здатні не тільки порушувати процес мітозу, але й пригнічувати або розгальмовувати інші гени. Виникає внутрішньоклітинний дисферментоз – одні ферменти загальмовуються, інші активізуються або починають синтезувати зовсім інші речовини, яких у нормальних клітинах не було. Найхарактерніші біохімічні особливості пухлинних клітин стосуються обміну білків і вуглеводів. Синтез білків переважає над його розпадом. Для побудови власних білків пухлина захоплює амінокислоти інших органів („пухлина – пастка для азоту”). Істотно відрізняється від норми обмін вуглеводів і енергетика пухлинних клітин.

В аеробних умовах нормальна клітина забезпечує себе енергією переважно за рахунок більш вигідного розщеплення глюкози в цикл Кребса, а в анаеробних умовах вимушено переходить на глюкоз. Якщо ж кисню достатньо, то гліколіз пригнічується диханням (ефект Пастера). Пухлинна клітина також забезпечує свої потреби в енергії за рахунок гліколізу і дихання, але співвідносне значення цих процесів інше.

**Особливості енергетики пухлин:**

- активізація анаеробного гліколізу і ферментів, які його забезпечують (піруваткінази, гексакінази, фруктокінази);

- наявність аеробного гліколізу, до якого нормальні клітини нездатні (винятки – лейкоцити, сперматозоїди, клітини сітківки ока);

- пригнічення диханням гліказол (ефект Кребтлі), точніше потужною системою гліколітичних ферментів, які перехоплюють субстрати – неорганічний фосфор, коферменти.

Серед фізико-хімічних особливостей пухлинних клітин слід виділити такі: ацидоз внаслідок нагромадження молочної к-ти, внутрішньоклітинну гідратацію, нагромадження іонів калію, підвищення електропровідності, зменшення в’язкості колоїдів, збільшення негативного заряду мембран, зменшення їх поверхневого натягу.

Під імунологічною анаплазією розуміють зміни антигенних властивостей пухлинної клітини. Ці зміни виникають внаслідок перебудови білкового обміну. Відомо, що кожна клітина синтезує специфічний для неї набір антигенів. У пухлині цей набір змінюється. Розрізняють антигенне спрощення і антигенне ускладнення. Антигенне спрощення характеризується зменшенням синтезу пухлинною антигенів у кілька разів. Антигенне ускладнення проявляється антигенною дивергенцією (реверсією). Антигенна дивергенція полягає у здатності пухлинних клітин синтезувати невластиві відповідним здоровим клітинам антигени, але ці антигени синтезуються іншими клітинами. Наприклад, пухлина печінки може синтезувати антигени селезінки або нирок. Антигенною реверсією називають синтез пухлиною ембріональних антигенів. Наприклад, ракові клітини печінки людини синтезують а-фетопротеїн, який служить тестом для його діагностики.

Етіологія пухлин

Пухлини викликаються фізичними, хімічними і біологічними агентами, які називають канцерогенами. Понад 75% ракових захворювань у людей спричинені факторами зовнішнього середовища і більшість з них носить антропогенне походження. За хімічною структурою хімічні канцерогени поділяють на декілька груп:

- поліциклічні ароматичні вуглеводні;

- ароматичні аміни й аміди;

- нітрозаміни і нітрозаміди.

До першої групи належать 200 і більше речовин із трьома і більше бензольними кільцями. Лише одну із них, а саме 3,4 – бенспірен, зараховано до тих, що здатні викликати рак у людей, а інші викликають його лише в експериментальних умовах на тваринах.

Канцерогенів цієї групи найбільше в тютюновому димі, відпрацьованих газах автотранспорту, в димі доменних печей, асфальті, відводах хімічних виробництв, у в’ялених і пересмажених продуктах.

Речовини з полі циклічною структурою проявляють місцеву канцерогенну дію. Якщо в експерименті їх наносити на шкіру, то виникає рак, якщо вводити під шкіру, то виникає саркома. Полі циклічні ароматичні вуглеводні виділяються з організму різними органами (нирки, шкіра, молочні залози), викликаючи їх ураження.

Нітрозаміни і нітрозаміди широко застосовуються в побуті і промисловості, їх онкологічна дія проявляється поки що експериментально.

Практично всі сполуки неконцерогенні, але набувають цих властивостей при попаданні в організм або після метаболічних перетворень.

До фізичних канцерогенів належать іонізуючі і, у меншій мірі, ультрафіолетові промені. Іонізуючі промені діють не прямо, а через утворення високоактивних вільних радикалів, які порушують структуру ДНК. Ультрафіолетові промені перешкоджають її репарації.

До біологічних канцерогенів відносять віруси, переважно ретровіруси. Вони вносять в інфіковану клітину свій геном, до складу якого входить трансфоруючий ген – вірусний онкоген. Продукт його діяльності (онкобілок) розпочинає трансформацію клітини і підтримує її у трансформованому вигляді.

В основі дії всіх цих концергенів є пошкодження на рівні ДНК.

Патогенез пухлин

Причин раку багато. Але всі вони як вода через лійку, повинні пройти через одне критичне русло – ДНК і залишити в ній свій слід пошкодження. Це пошкодження особливе. Воно тільки тоді призведе до трансформації, якщо буде локалізуватися не в будь-якій ділянці ДНК, а там, де розташовані гени, що контролюють ріст і диференціацію клітини. Дані гени були названі протоонкогенами. Це звичайні компоненти клітинного генома, які необхідні для життєдіяльності клітини, без них неможлива проліферація клітини. При пошкодженні вони переходять в онкогени, втрачають клітинну регуляцію, що призводить до безкінечного поділу, при якому клітини не встигають диференціюватися, тобто дозріти стану, коли вони здатні виконувати спеціалізовані функції.

Для попереджнння цього в кожній клітині є супресорні гени, які виробляють регулюючі білки, здатні зупиняти безконтрольний ріст. При їх пошкодженні виникає безконтрольний ріст. Однак в любій клітині є ще механізм репарації (відновлення) пошкодження. Вважають, що повинно прийняти не менше чотирьох послідовних пошкоджень без репарації, щоб здорова клітина перейшла в ракову.

Розрізняють три основні стадії канцерогенезу:

1) трансплантація (ініціація); 2) промоція; 3) прогресія.

Активацією протоонкогена закінчується перша стадія (ініціація). Головною властивістю, яку отримує клітина при переході з протоонкогена в онкоген є імморталізація, тобто потенційна здатність до безмежного поділу, до безсмертя. Клітина з активним онкогеном може роками перебувати в латентному стані, нічим себе не проявляючи. Необхідні додаткові впливи на імморталізовану клітину, які б вивели з латентного стану і дали поштовх до нестримного поділу. Такими провокуючими факторами можуть бути додаткові впливи різних канцерогенів або ацентів, які не є канцерогенами, але здатні вивести імморталізовану клітину з латентного стану. Ці фактори називаються промоторами, а стадія – промоцією. У випадку раку молочної чи передміхурової залози ключову роль в промоціях відіграють гормони, при відсутності яких рак не розвивається. Ця стадія є ще зворотною.

 Третя стадія – прогресія, яка характеризується стійкими незворотними якісними змінами пухлини в бік малігнізації, що продовжується аж до смерті організму. Наприклад, гормонозалежна пухлина стала горомонозалежною, медикаментозно чутлива – медикаментозно нечутливою. При цьому виникає руйнування пухлинними клітинами базальної мембрани, васкуляризація пухлини, утворення строми, метастазування.

Взаємозв’язок між пухлиною і організмом.

Негативний вплив пухлини на організм залежить від виду (добро – чи злоякісна), локалізації, термінів росту і напрямків метастазування, пухлина прямо пошкоджує орган, у якому вона розвивається, порушуючи його структуру і функції, органи зазначають атрофії і деформації, просвіт порожнинних органів звужується. Внаслідок хронічної інтоксикації продуктами розпаду розвивається кахексія. Пригнічення кровотворення, надмірний гемоліз і хронічні кровотечі призводять до анемії.

Організм не беззахисний перед канцерогенами і трансформованими клітинами. В його розпорядженні є потужні механізми захисту, які запобігають появі пухлин або сповільнюють їх прогресію. Сюди належить система знешкодження канцерогенних сполук і виведення їх через нирки. Травний канал і шкіру. Від трансформованих клітин організм очищується т-лімфоцитами. Існує також система ендонуклеаз, яка забезпечує відновлення пошкоджених онкогенів і припиняє синтез кодованих ними білків. На ріст пухлини впливають також гормони.

Будова пухлини

Мікроскопічно в кожній пухлині виявляють строму і паренхіму. Паренхіма – це специфічна частина, представлена пухлинними клітинами і визначає місце пухлини в гістологічній класифікації.

Строма – механічно-трофічний остов, який включає сполучну тканину, кровоносні і лімфатичні судини, нерви.

Диференційовані ознаки добро- і злоякісних пухлин

|  |  |
| --- | --- |
| Доброякісні (зрілі) | Злоякісні (незрілі) |
| 1) мають незначні відхилення від материнської тканини2) експансивний ріст – експансивний3) ростуть повільно4) досягають великих розмірів5) рідко піддаються виразкуванню6) не дають метастазів7) рідко рецедивують8) проявляються місцевими проявами, а якщо локалізуються біля життєво важливих центрів – загальний стан порушений | виражений атипізм інфільтративний рістростуть швидкорідко досягають великих розмірівдають метастазівчасто рецидивуютьмають значний вплив на весь організм |

Ріст і поширення пухлини в організмі

Залежно від ступеню диференціації розрізняють експансивну, апозиційну та інфільтративну (інвазійну) форму росту пухлини. Перша характерна доброякісним пухлинам, лруга і третя – злоякісним.

Пухлина, що росте експансивно, збільшується у вигляді вузла, відсуваючи навколишні тканини. Клітини, які оточують її, атрофуються піддаються колату, що зумовлює утворення псевдо капсули і чітких меж пухлини.

Аппозиційний ріст є проміжним між експансивним та інфільтративним. Пухлина росте з множинних точок росту – вогнищевих проліфератів, які становлять „пухлинне поле”. Малігнізація здійснюється послідовно від центру до периферії і завершується злиттям вогнищ малігнізації в єдиний вузол.

Інфільтративний ріст характеризується поширенням пухлинних елементів у напрямку найменшого опору і вростанням у навколишні тканини, руйнуючи їх. Межі пухлини печінки стерті.

Відносно порожнини органу виділяють ендофітний і екзофітний ріст. Окерму виділяють передінваривну (інтраепітеліальну) форму росту.

Пухлини, які ростуть експансивно, не поширюються за межі органу. У разі інфільтративного росту пухлина поширюється не тільки в органі, а й за його межами.

Розрізняють безперервне поширення і метастазування пухлини.

Безперервне поширення – проростання пухлини в сусідні органи. При інфільтративному рості пухлини клітини можуть досягти середньої оболонки, де виникає реактивне запалення, а організація ексудату завершується утворенням злук із сусідніми органами, по яких пухлина і проростає в сусідні органи.

Метастазування – багатоступеневий процес, який складається із відділення пухлинних клітин, проникнення в кровоносні чи лімфатичне русло, міграції, осідання на стінці судини і виходу в периваскулярний простір. Властивості дитоскелету дозволяють клітині здійснювати амібовидні рухи і самостійно переміщуватись. Клітина набуває здатності ?????????? фактори інвазії, фактори типу гіалуронідази та протеолітичних ферментів, які руйнують міжклітинний матрикс. Пухлинні клітини здатні виробляти антіогенний фактор., який стимулює поділ клітин ендотелію і викликає васкуляризацію пухлини.

Первинні клітини виділяють в кровоносне чи лімфатичне русло специфічні інгібітори ангіогенезу, які тормозять ріст метастазів. Тому після видалення первинної пухлини такі інгібітори зникають з судинного русла, що сприяє неоваскуляризації в метастазах, які залишились і прискоренню їх росту.

Пухлинні клітини у великій кількості поступають у кров’яне русло. Так, із пухлини молочної залози діаметром в 1 см в систему циркуляції щодня вкидається біля 2 мл клітин. Лише 5% беруть участь у метастазуванні, а інші елімінуються цитотоксичними Т-лімфоцитами і звичайними клітинами – кілерами шляхом індукції апоптозу.

В останні роки були відкриті молекулярно-генетичні механізми ауто- і паракринної регуляції клітин, що прояснимо їх повну автономність.

Автономність полягає в тому, що пухлинні клітини починають самі продукувати необхідні їм речовини, виділяючи їх і захоплюючи відповідними рецепторами. Клітини раку молочної залози можуть продукувати фактори росту, які підтримують поділ естрогеночутливих клітин в тому ступені, що й естрогени.