

Министерство здравоохранения Республики Беларусь Минский
государственный медицинский институт

Кривчик А.А., Перетяцько В.Ю., Меркулова И.И.

Атлас патофизиологии опухолевого роста

Минск 1997

Оглавление

Определение понятия «Опухоль»	4
Немного статистики.....	5
Распространение опухолей в фило- и онтогенезе.....	10
Методы экспериментального изучения опухолей.....	14
Основные биологические особенности злокачественных опухолей.....	22
Относительная автономность и нерегулируемость роста.....	23
Упрощение структурно-химической организации.....	26
Инфильтрирующий деструктивный рост.....	33
Метастазирование.....	34
Наследуемость изменений.....	36
Прогрессия опухолей.....	37
Этиология опухолей.....	41
Роль химических канцерогенов в развитии опухоли.....	43
Роль физических факторов в развитии опухоли.....	58
Роль биологических факторов в развитии опухоли.....	65
Патогенез опухолей.....	69
Мутационная концепция канцерогенеза.....	71
Эпигеномная концепция канцерогенеза.....	75
Вирусно-генетическая концепция канцерогенеза.....	78
Концепция онкогена.....	81

Взаимоотношения опухоли и организма	90
Нервная система и развитие опухоли	91
Эндокринная система и развитие опухоли.....	95
Иммунная система и развитие опухоли.....	98
Системное действие опухоли на организм.....	107
Результат корректирующих влияний на рост и развитие опухоли.....	113
Влияние на опухолевые клетки и опухолевый рост факторов эмбриогенеза	116
Влияние на развитие и исход опухоли энтеросорбции.....	121
Литература	126

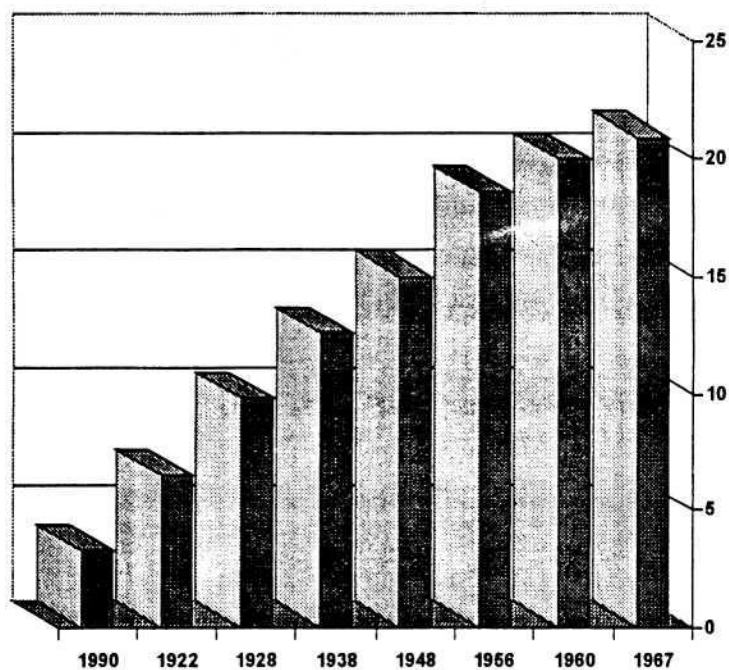
Опухоль - это избыточное, продолжающееся после прекращения действия вызвавших его причин, не координированное с организмом, патологическое разрастание тканей, состоящее из клеток, ставших атипичными в отношении дифференцировки и роста и передающих эти свойства своим производным.

Л.М. Шабад, БМЭ 1961 г.

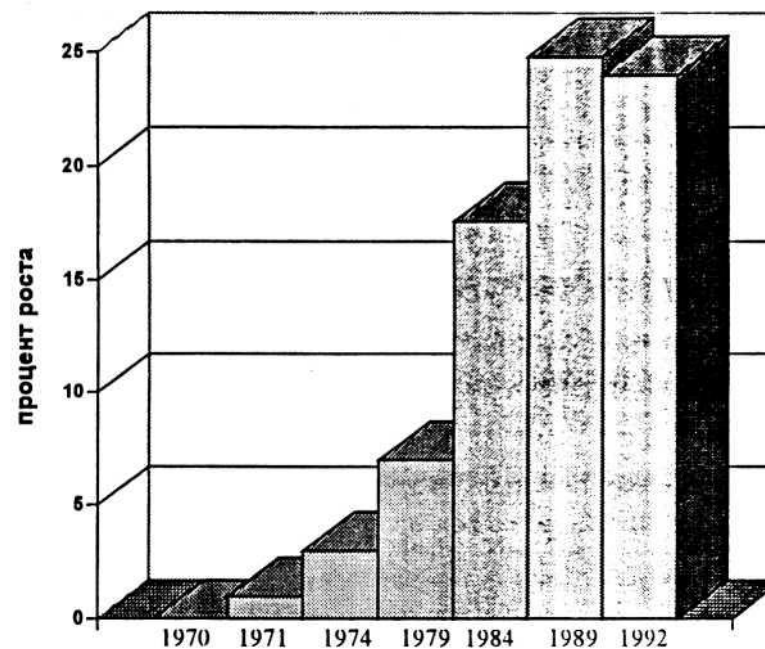
Немного статистики:

В большинстве стран мира злокачественные новообразования занимают 2-е место по причинам смертности населения; число их неуклонно растет

«Лестница рака»:

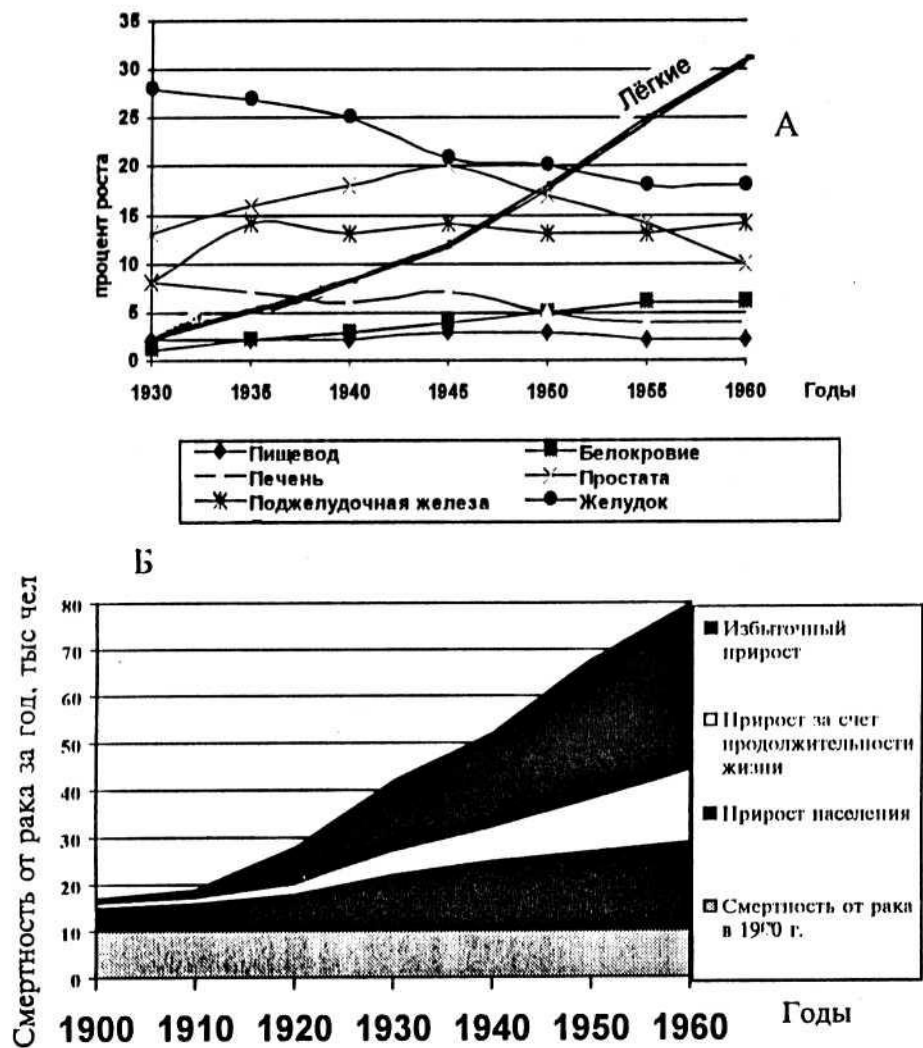


возрастание смертности от рака в США
(по Р.Зюссу с соавт., 1977).

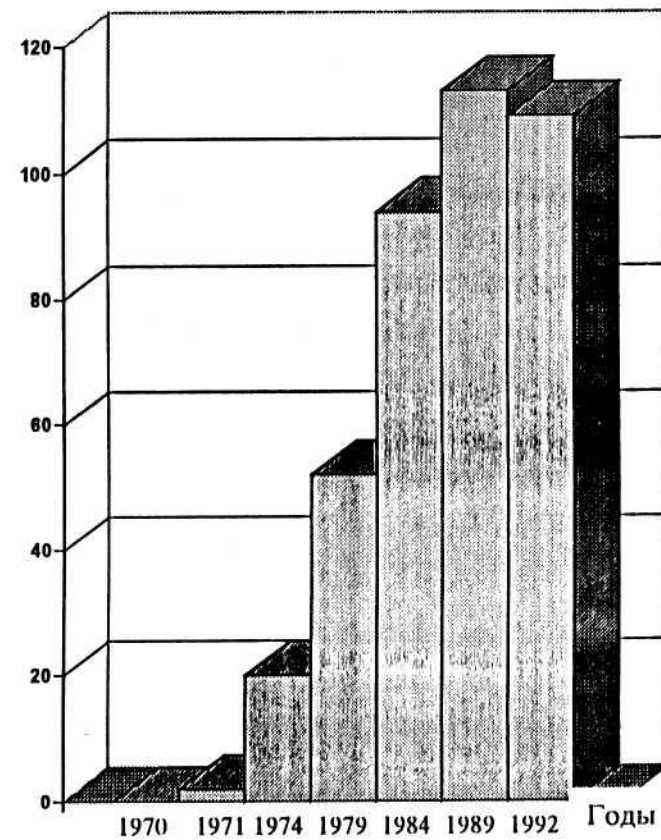


рост заболеваемости раком в Польше
(по данным ВОЗ, 1992).

В Европе ежегодный прирост рака в среднем составляет 3% (журнал Nature).



Динамика смертности от рака различной локализации (А) и удельный вес ряда возможных причин роста смертности от рака (Б) в США.



Динамика роста заболеваемости раком легкого и бронхов в Польше (по данным ВОЗ).

География рака

Наибольшая заболеваемость раком:

в Австрии - среди мужчин

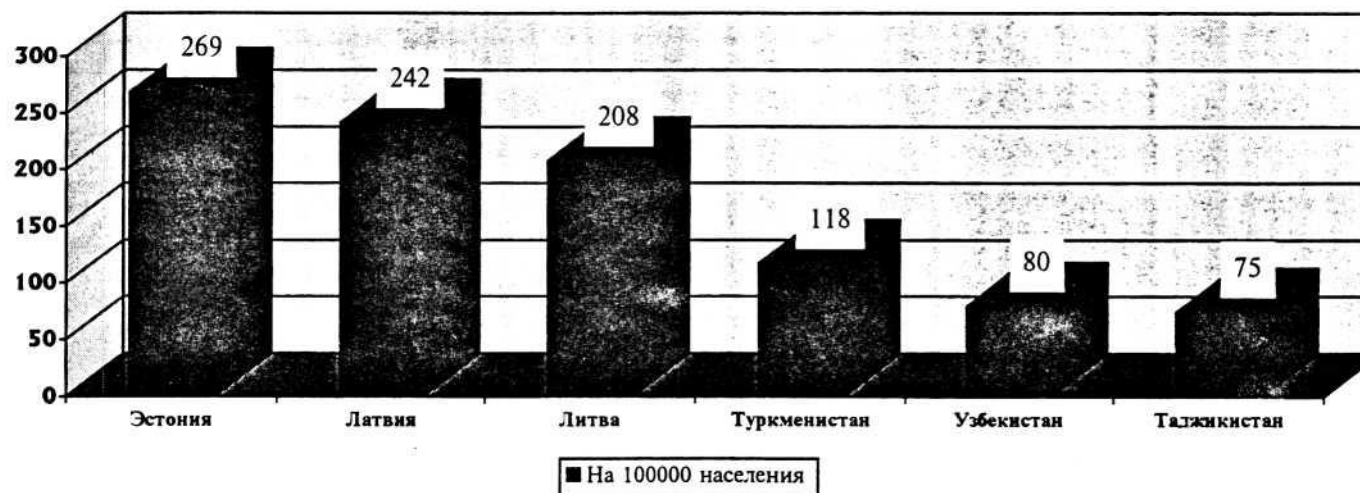
в Чили - среди женщин

Наименьшая заболеваемость раком:

в Португалии

В СССР наибольшая заболеваемость раком в республиках Прибалтики;

наименьшая - в республиках Средней Азии





Заболееваемость раком (на 100000) в различных районах Республики Беларусь в 1977-1980гг.

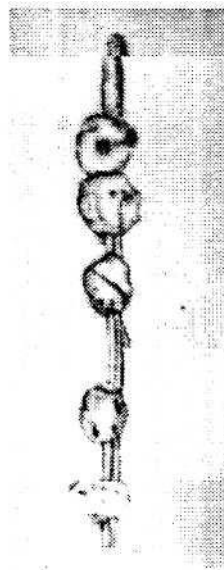


Распространение опухолей в фило- и онтогенезе

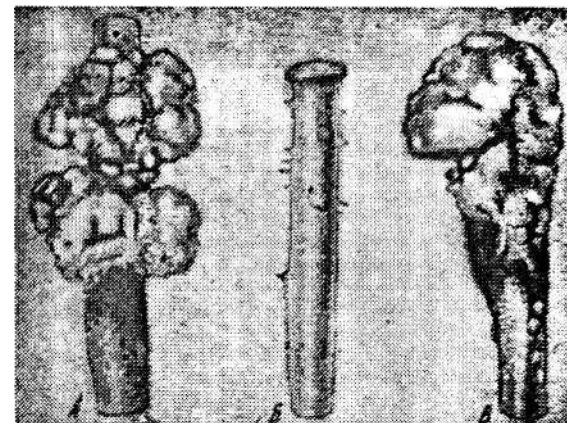
Опухолевидные разрастания у растений



Опухолевидное разрастание стебля
томата



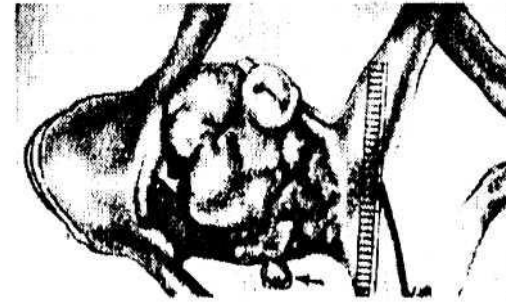
Опухолевидное разрастание
стебля барвинки



Опухолевидные узлы
многолетнего растения



Гистологический вид
опухоли дрозофилы



Карцинома почек
леопардовой лягушки



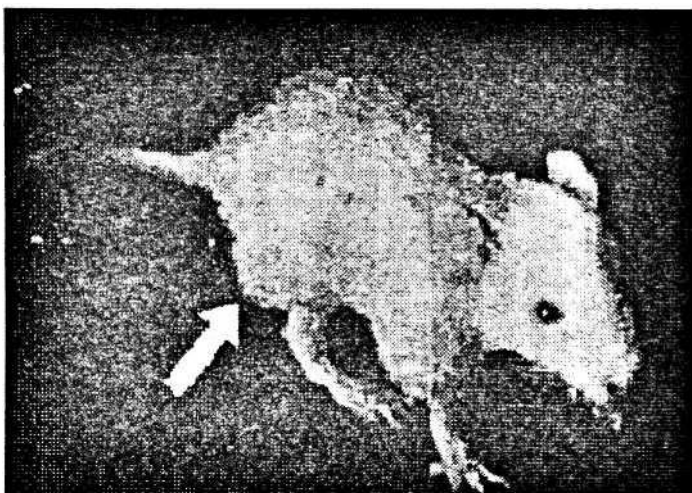
Лимфосаркома
кожи щуки



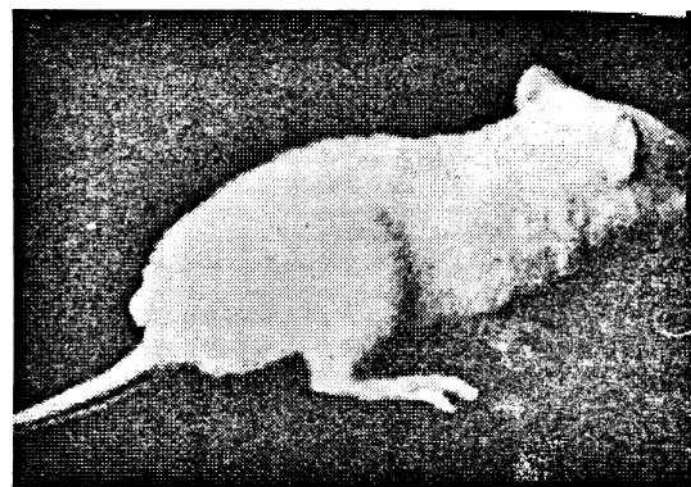
Спонтанная фиброаденома молочной железы у
старой самки крысы

Развитие истинных опухолей на ранних стадиях эмбриогенеза не наблюдается.

Опыты Савинской А.П.



Опухоль перевита за 4 дня до рождения

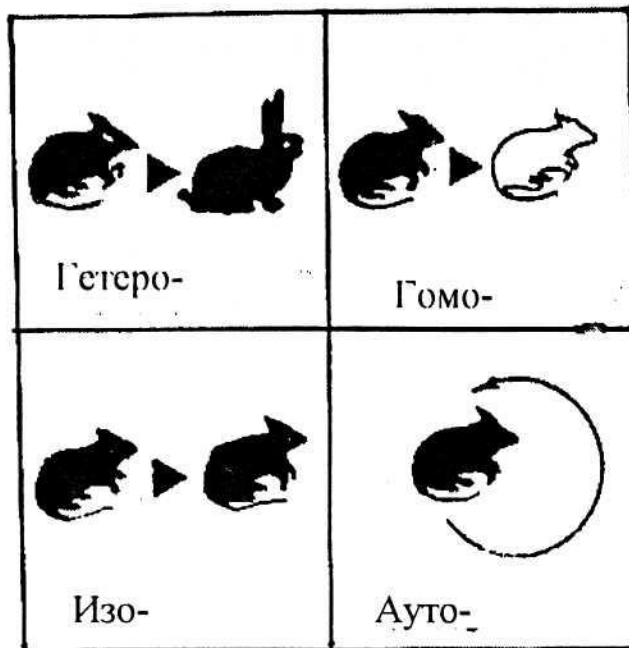


Опухоль перевита за 9 дней до рождения

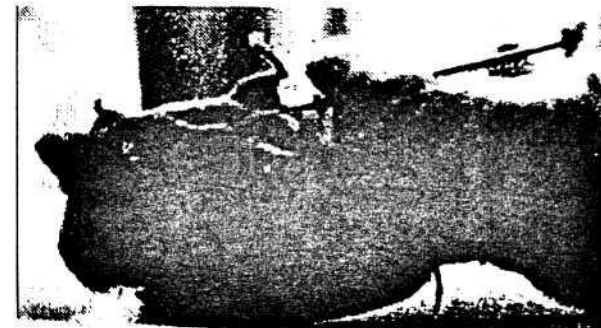
Методы экспериментального изучения опухолей

1. Трансплантация опухолей

Впервые в мире успешную перевивку злокачественных опухолей осуществил
М.А. Новинский (1876 г)



Виды трансплантации



Процесс перевивки АКЭ мыши



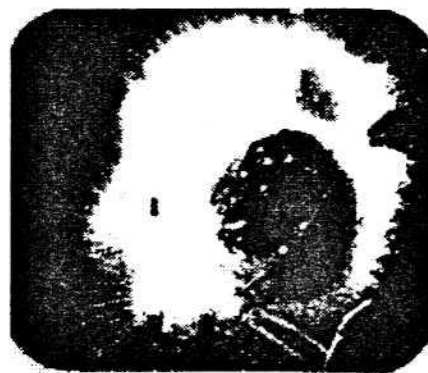
Мышь с перевитыми опухолями

2. Индуцирование опухолей

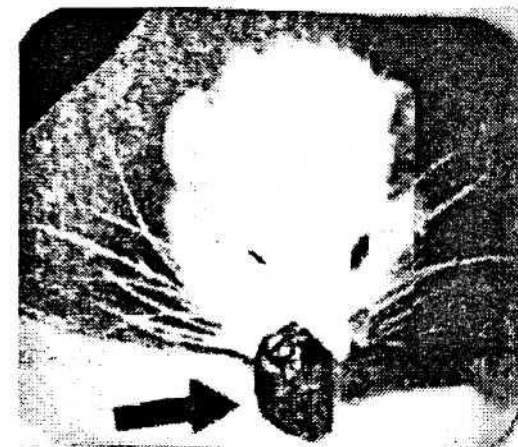
Впервые химически индуцированная опухоль (папиллома уха кролика) была получена Ямагива и Ичикава (1914-1916 гг.) путем длительного (в течении многих месяцев) втирания в ткань уха сажи



Начальная стадия развития опухолей на веках крысы (инсоляция 700 часов)



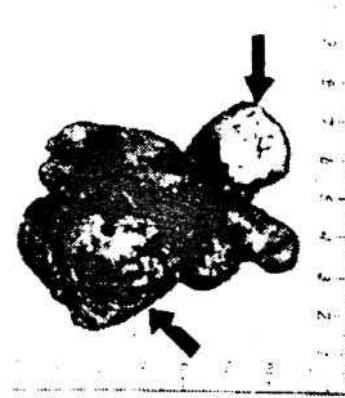
Веретеноклеточная саркома орбиты через 10,5 месяцев от начала инсоляции



Ангиосаркома носа крысы, развившаяся через 12 месяцев от начала инсоляции



Раковая язва ногтевого
ложа у врача после 25-
летней работы с
радиоактивными
препаратами



Две опухоли печени, вызванные у
крысы посредством введения 600 мг
2-ацетиламинофлюорена



Остеогенная саркома бедра
обезьяны резуса через 3 года
и 7 месяцев после введения
30 мг метилхолантрена



Мышь с привитой
подкожной аденокарциномой
спины. Видна опухоль



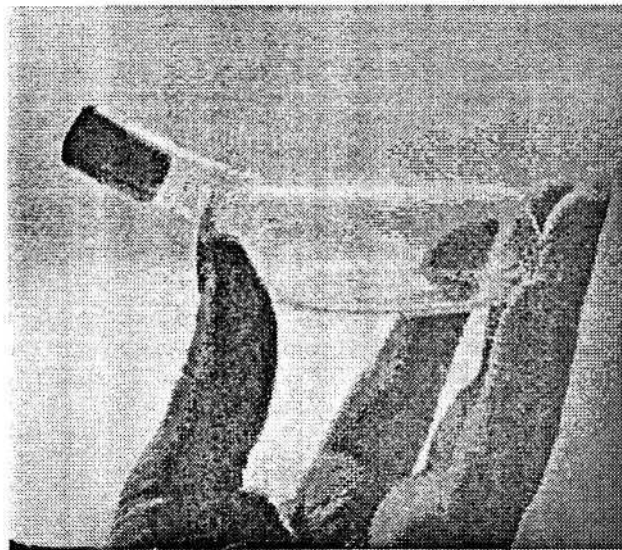
Мышь с привитой подкожной аденокарциномой
через 2 месяца после прививки

3. Эксплантация опухолей

1907 год Дж. Харрисон в течении нескольких недель впервые удачно культивировал ткань эмбриона лягушки.

1911 год А. Каррель длительно культивировал на протяжении многих лет мышцу сердца цыпленка.

1950 год Дж. Гей впервые получил культуру опухоли человека (HELA)

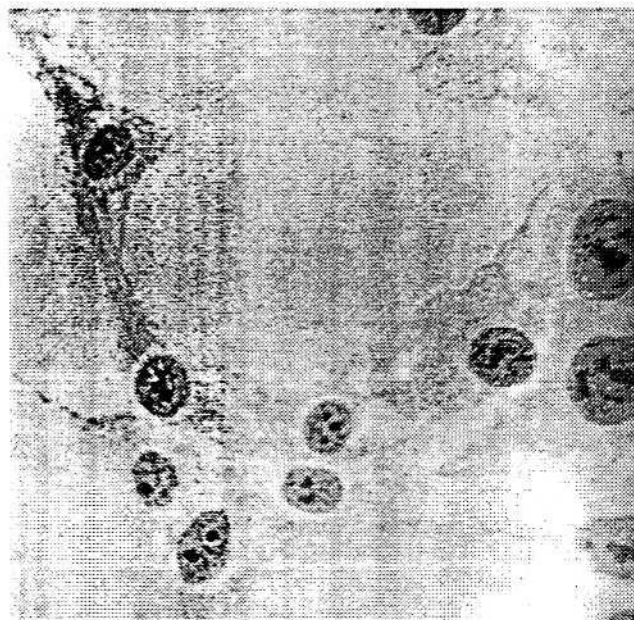


Флакн Карреля с культурой опухоли

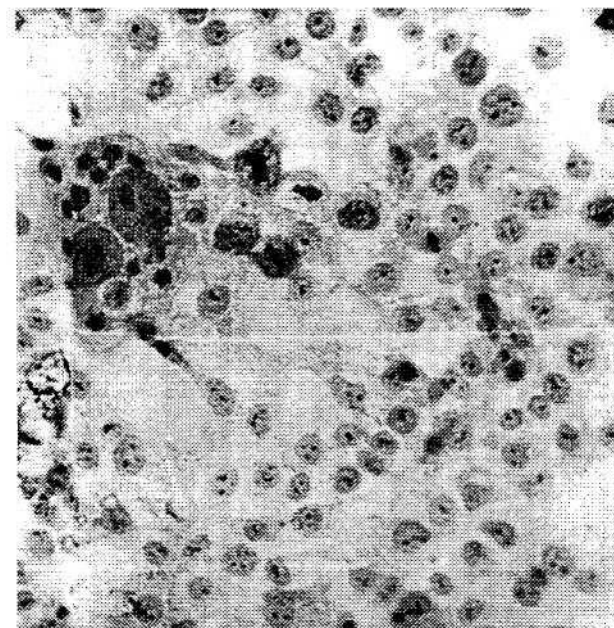


Изолированная клетка, помещенная в капилляр с питательной средой, дала потомство. На 28 день клетки уже не умещались в капилляре

Клеточная линия рака желудка человека (CaVe)

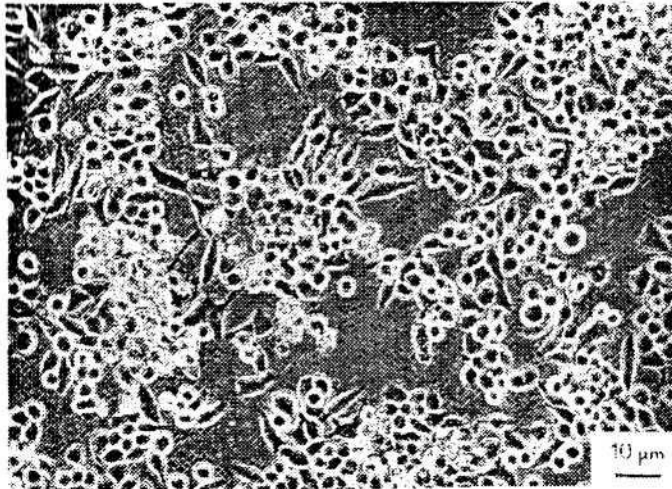


Живая культура 3 сутки

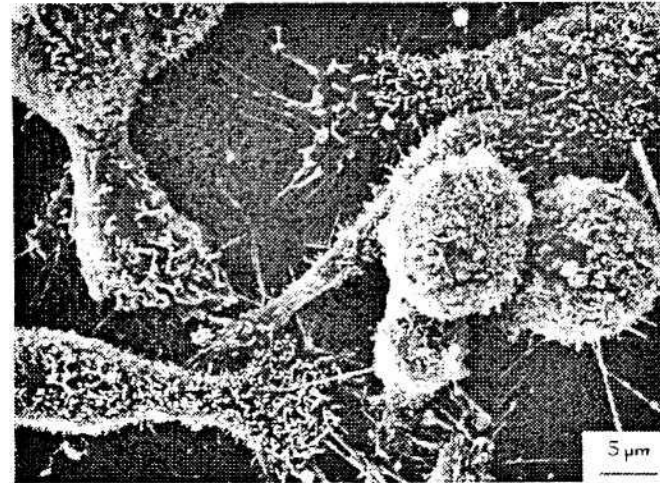


Живая культура 4 сутки

Клеточная линия низкодифференцированной аденокарциномы желудка (MKN-45), полученной из метастаза опухоли в печень (По R.J.Hay, J.Y. Park, A. Yazdar, 1995)



Фазово-контрастная
микроскопия

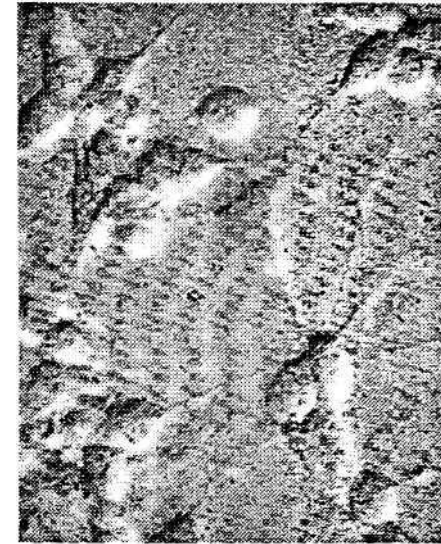
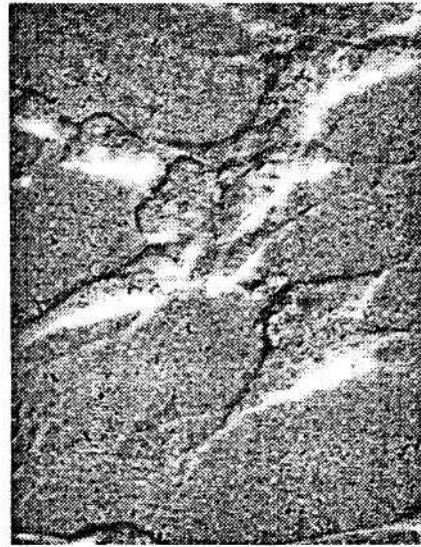


Сканирующая
электронномикроскопия

Морфологические проявления дифференцировки в клеточной линии нейробластомы под влиянием производных витамина А и фторбола (по R.J.Nay, J.Y. Park, A. Yazdar, 1995)



Контроль



Ингибция роста, появление в опухолевых клетках, характерных для нормальных нейронов, отростков

Основные биологические особенности злокачественных новообразований

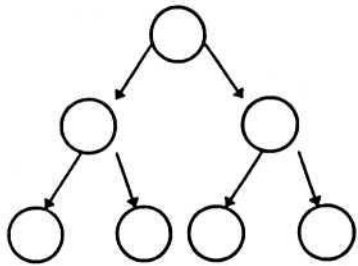
1. Относительная автономность и нерегулируемость роста опухоли

Относительная автономность, нерегулируемость роста ткани - коренной признак **любой** неоплазмы (и злокачественной и доброкачественной).

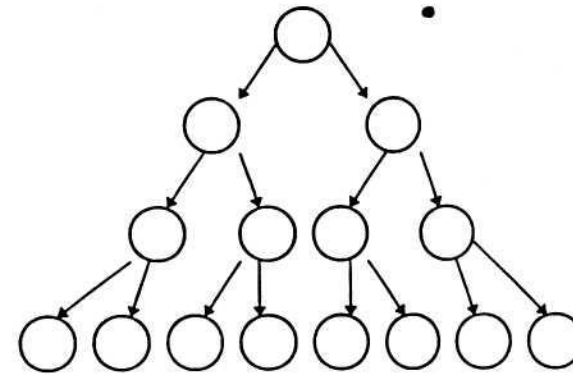
«Скорость роста даже самых злокачественных опухолей никогда не превышает максимальной скорости роста гомологичной ткани и бывает ниже, чем скорость роста эмбриональной ткани, регенерирующей печени или эпителия слизистой оболочки кишечника». В.С. Шапот.

Но в любом случае скорость роста опухоли не поддается контролю со стороны организма.

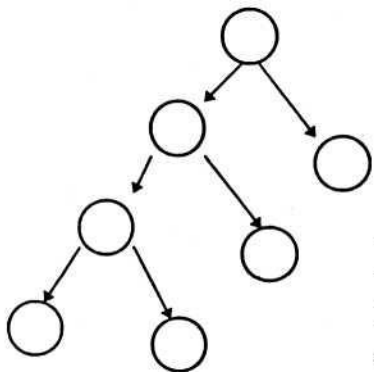
Взаимоотношение между делением и дифференцировкой



Деление, приводящее к пролиферации

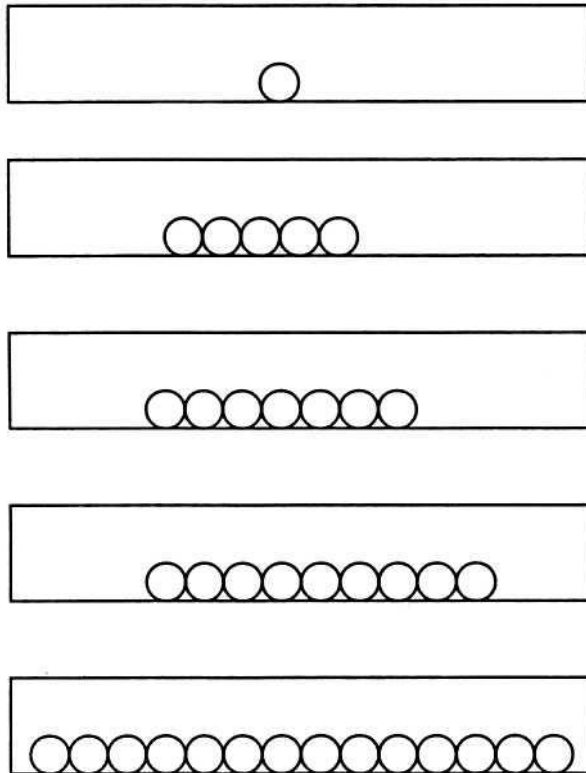


Деление опухолевых клеток

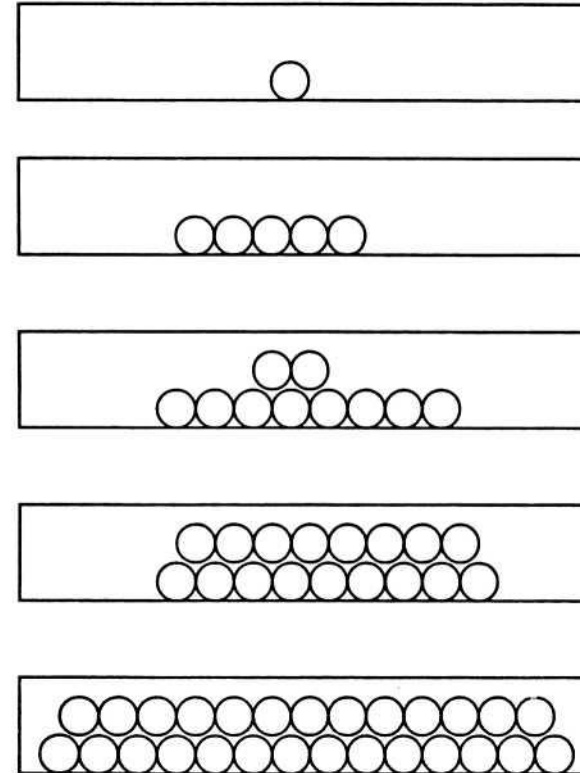


Поддерживающая линия стволовых клеток дает начало дифференцированным клеткам одного типа

Контактное торможение



Нормальные клетки

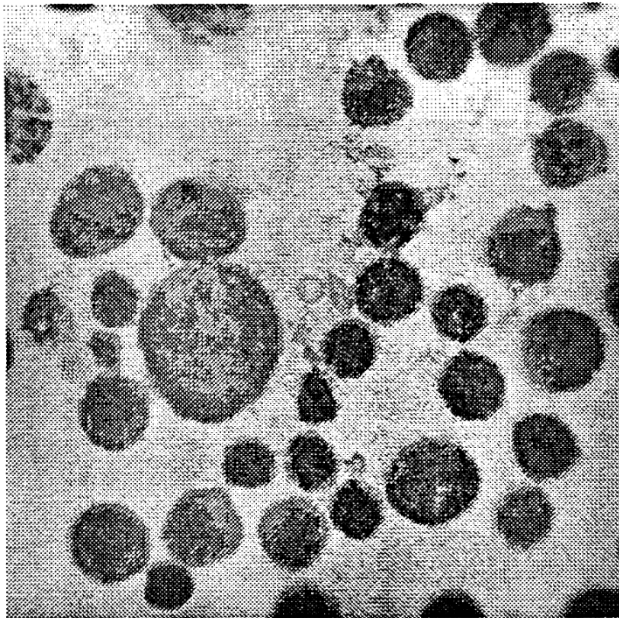


Опухолевые клетки

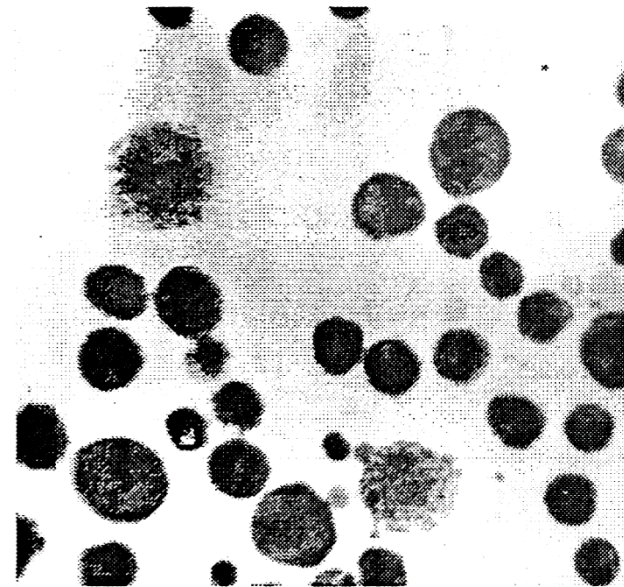
Схема роста в культуре: нормальных (монослой) и опухолевых (многослой) клеток

2. Упрощение структурно- химической организации КЛЕТОК

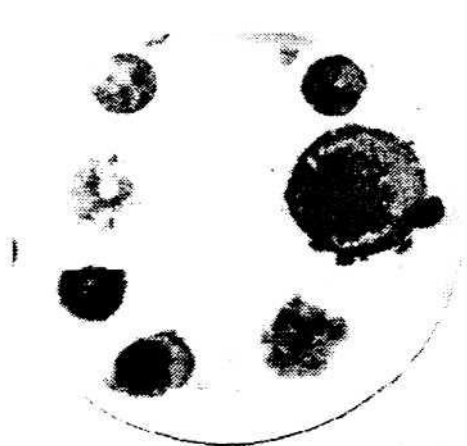
Проявления морфологического атипизма



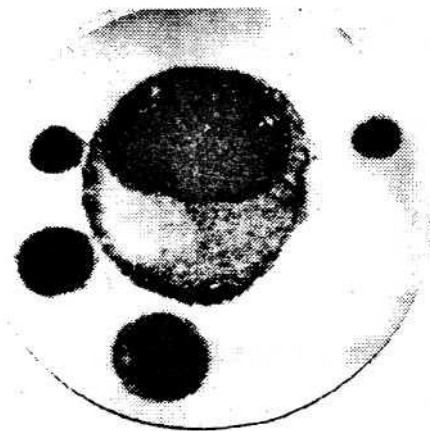
Асцитная карцинома Эрлиха (АКЭ) в культуре



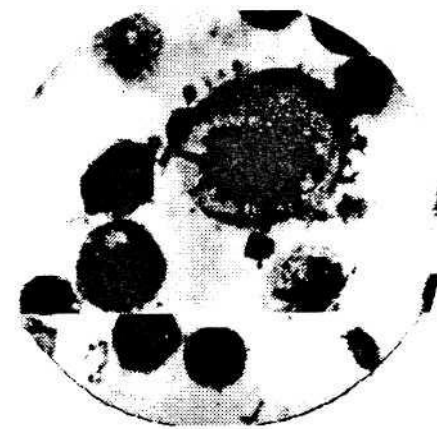
АКЭ мазок «светлые» и «темные» опухолевые клетки.



Клетка с шаровидными
цитоплазматическими отростками

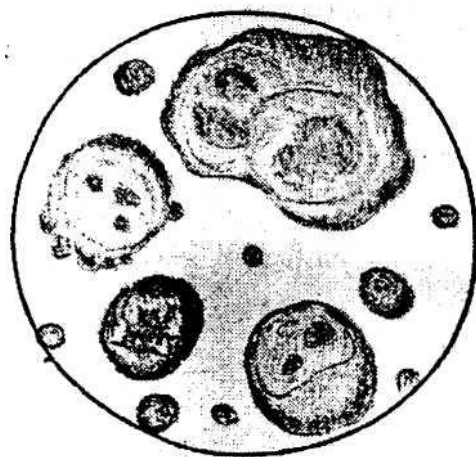


Гигантская клетка



Обилие фигур митоза

АКЭ

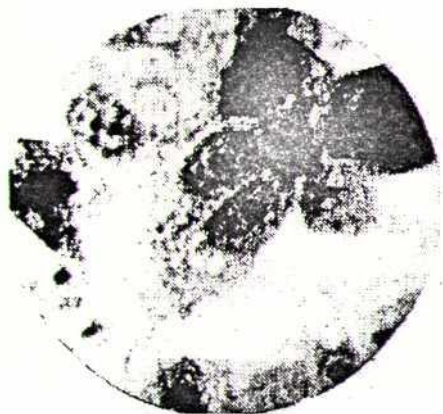


Гигантские многоядерные клетки



Клеточная культура рака желудка человека

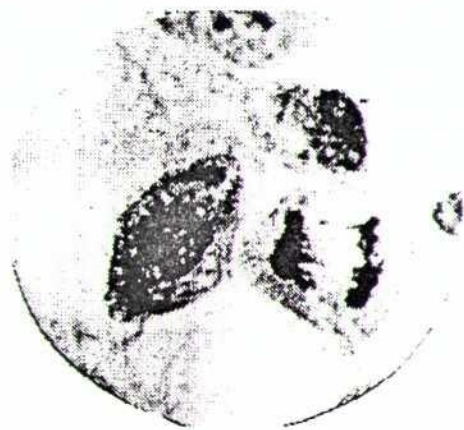
(CaVe)



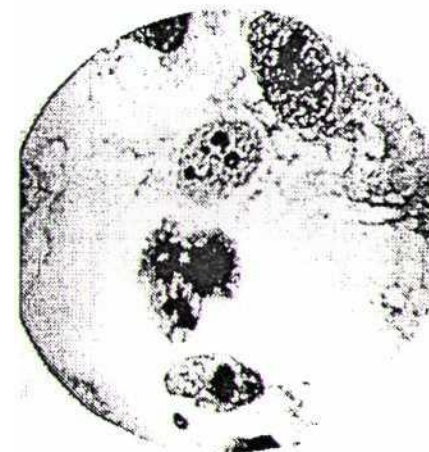
Слипшиеся хромосомы



Формирование
железистоподобных структур

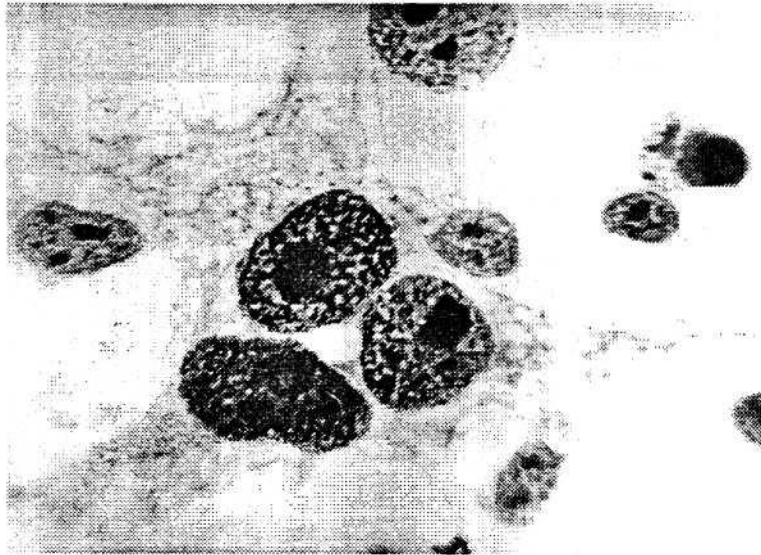


Образование хромосомных
мостиков



3-х полюсный митоз

Микрофотография живой
культуры CaVe



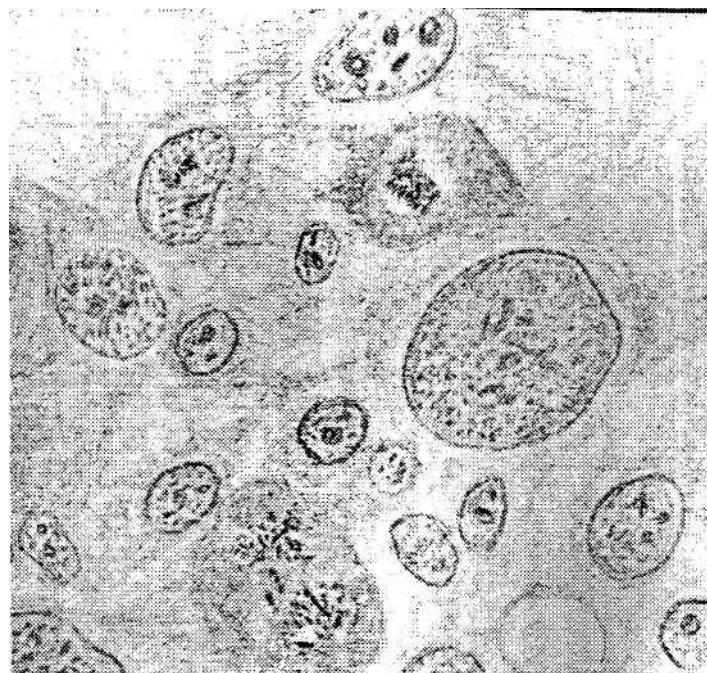
Гигантская многоядерная клетка
Репродукция



Клеточная линия карциномы шейки матки человека (Hela) живая культура

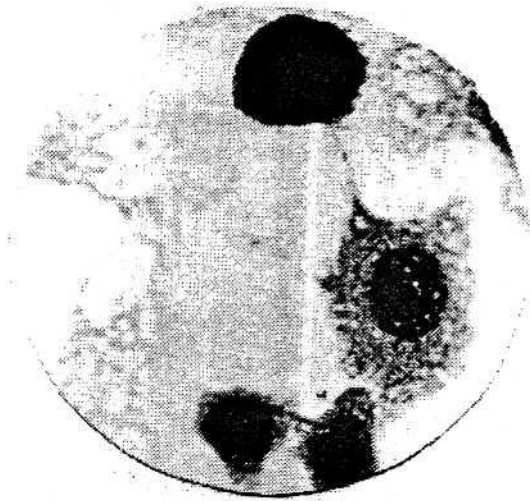


микрофотография

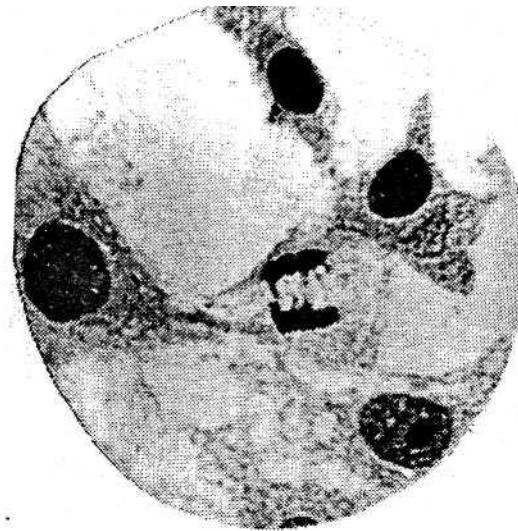


репродукция

HELA

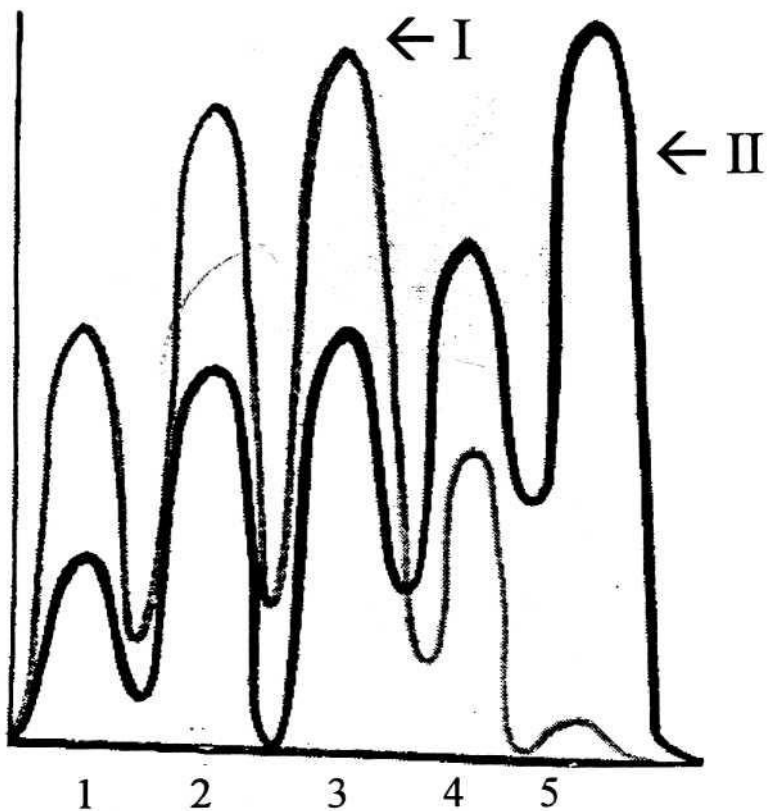


Атипичные митозы



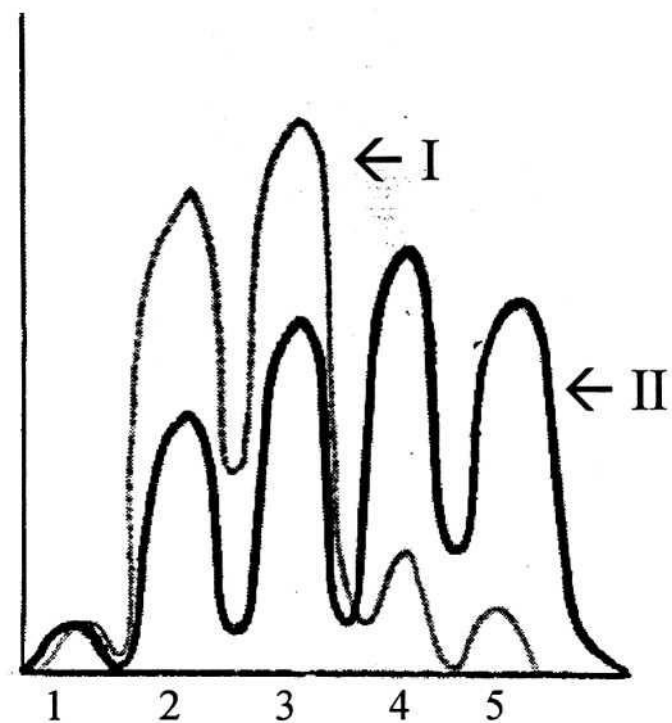
Образование хромосомных мостиков в анафазе

Проявление биохимического атипизма



Изоферментный спектр ЛДГ нормальных лейкоцитов человека.

Электрофорез на агаре при рН 8,6 (денситограмма). I - лимфоциты, II - гранулоциты; 1,2,3,4,5 - порядковые номера изоферментов



Изоферментный спектр ЛДГ бластных клеток при остром лейкозе человека.

Электрофорез на агаре при рН 8,6 (денситограмма). I - лимфобластный, II - миелобластный лейкоз.

3. Инфильтрирующий деструктивный рост

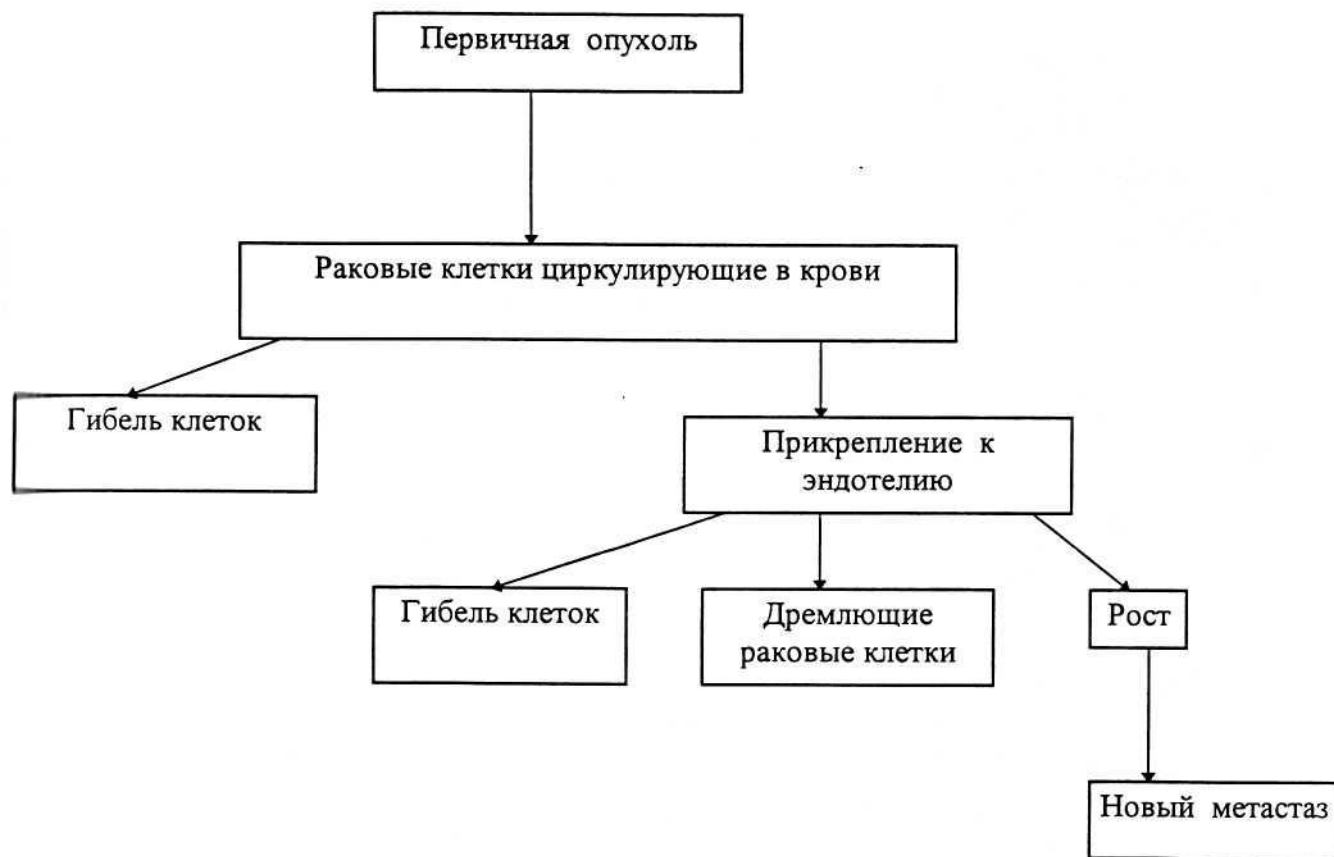


Липома в мышце
(экспансивный рост)



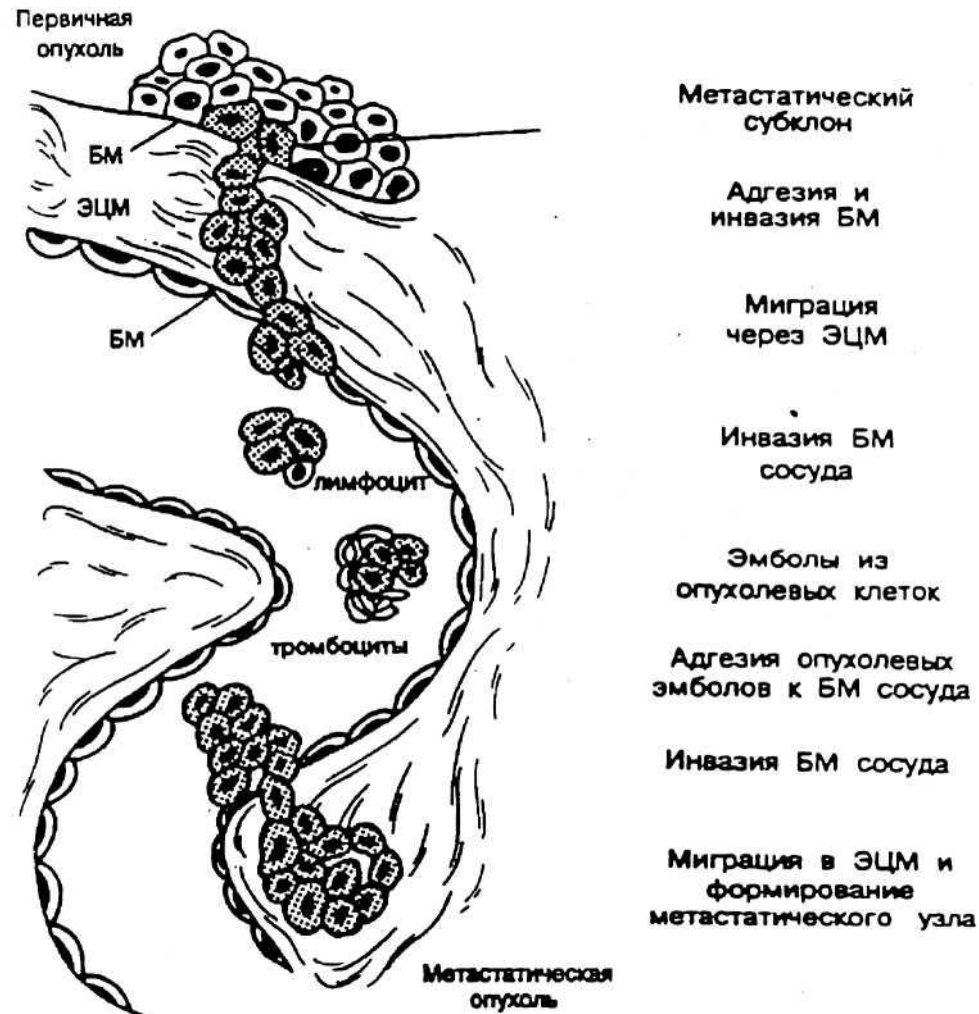
Инфильтрирующий рост рака
шейки матки

4. Метастазирование - способность злокачественных опухолей давать вторичные опухолевые узлы в органах и тканях, удаленных от первичного очага

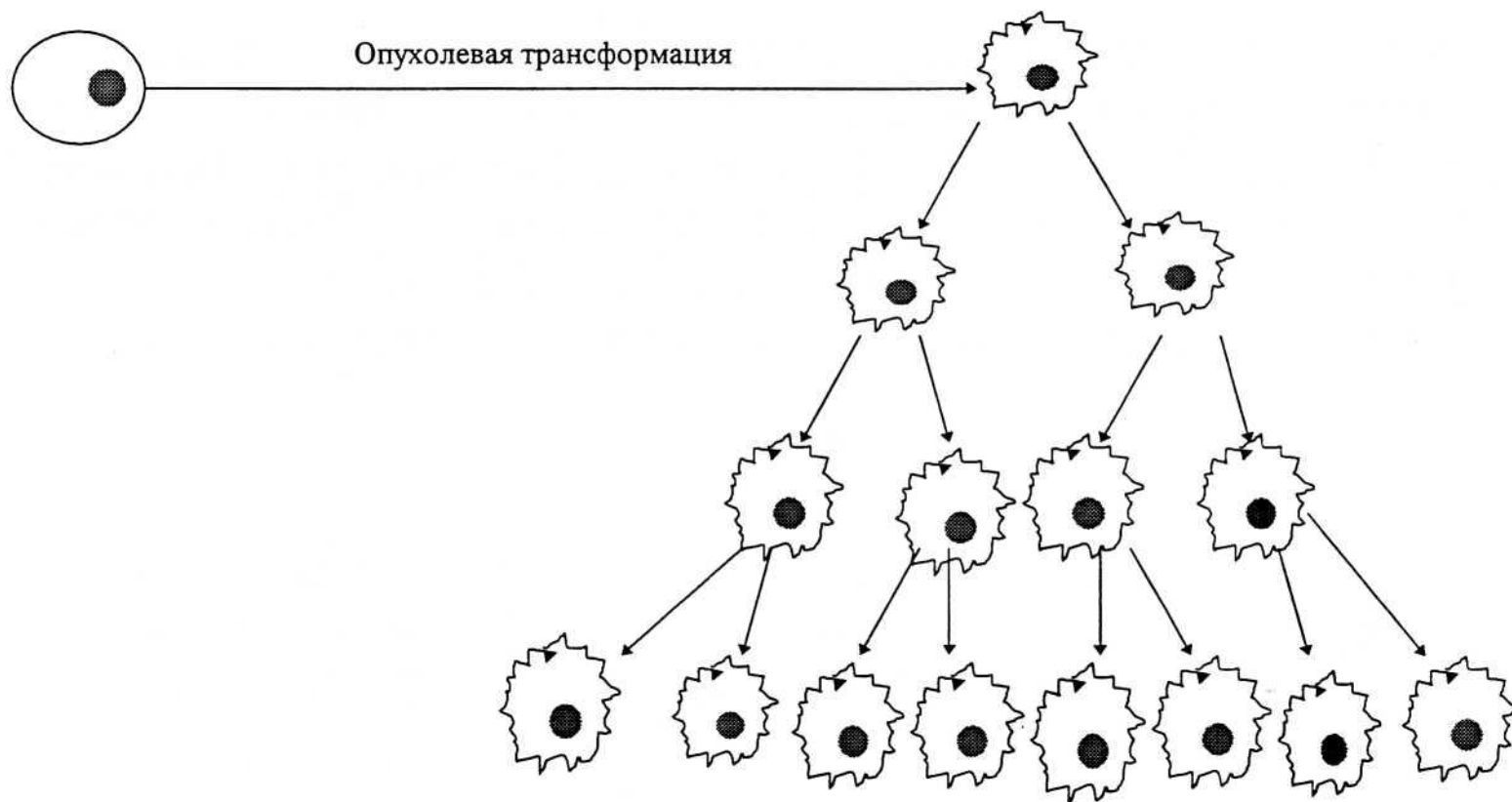


Метастазы рака желудка
в печень

Метастатический каскад (по Cortan R.S., Kumak V., Robins S.L., 1989)



5. Наследуемость изменений, возникающих в процессе опухолевой трансформации

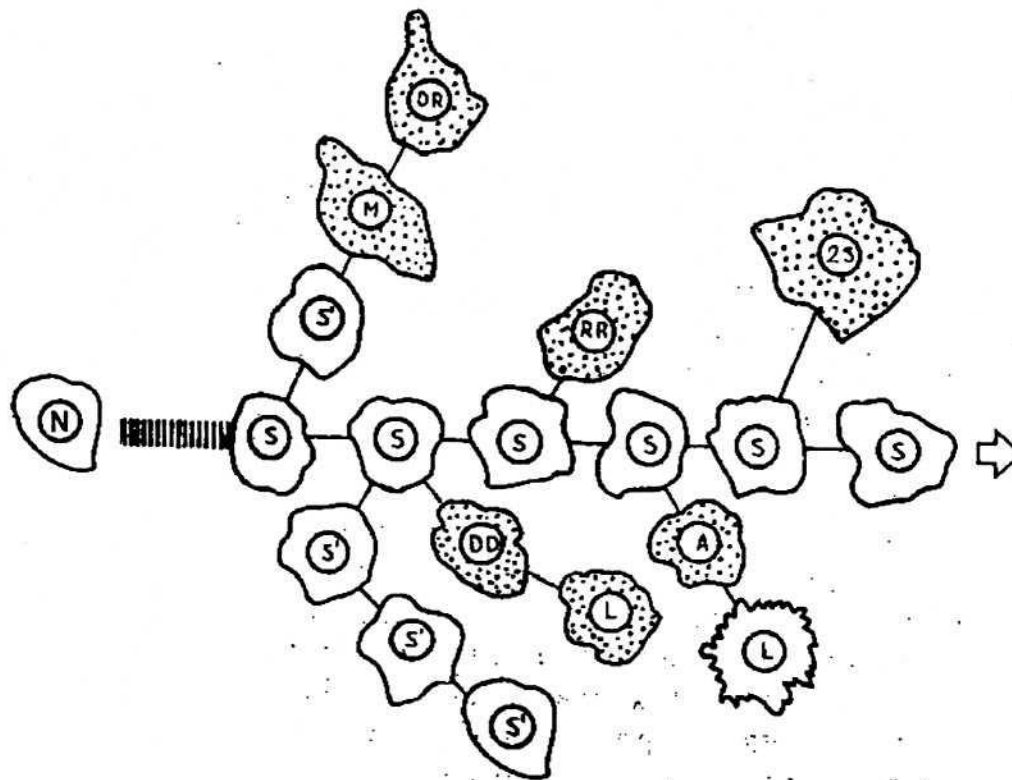


6. Прогрессия опухолей - способность опухоли в процессе развития изменять свои биологические свойства; морфологическую структуру, биохимические характеристики, антигенный спектр и др.

Учение о прогрессии сформулировано *Foulds*. Повышенная изменчивость опухолевых клеток делает первично гомогенную их популяцию гетерогенной, что создает предпосылки для естественного отбора, безудержного, неконтролируемого роста, независимости от интегрирующих влияний целостного организма, меняет чувствительность опухолевых клеток к терапевтическим воздействиям.

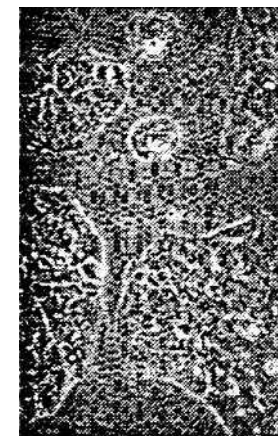
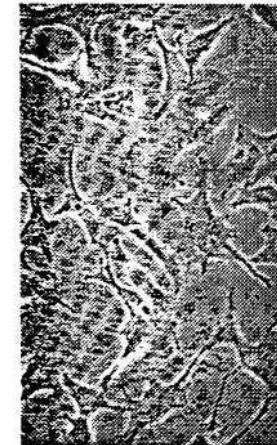
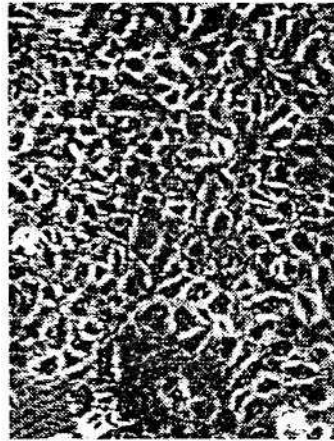
Изменение отдельных свойств опухоли происходит независимо друг от друга - **правило независимой прогрессии признаков**, но в целом по мере прогрессии скорость роста опухоли и степень ее злокачественности возрастает.

Схема опухолевой прогрессии (по Haushcka, 1961)



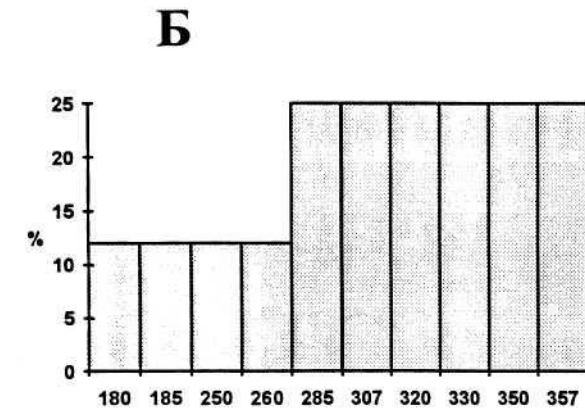
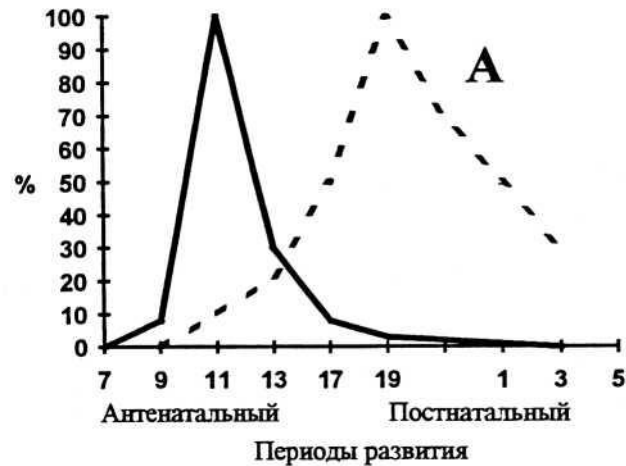
N - нормальная клетка, S - основная стволовая линия, S1 - вторичная стволовая линия, 2S - полиплоидный вариант, M - метастазирующая клетка, DR - мутантная клетка, устойчивая к лекарственным воздействиям, DD - мутантная клетка, чувствительная к лекарственным воздействиям, RR - радиорезистентная клетка, A - антигенный мутант, L - клетка с летальной мутацией.

Морфологические проявления опухолевой прогрессии в клеточной линии глиомы человека (И-343 МУа)



Резко выраженный полиморфизм различных клонов клеток опухоли
(по R.J. Hay, J.Y. Park, A. Yazdar, 1995)

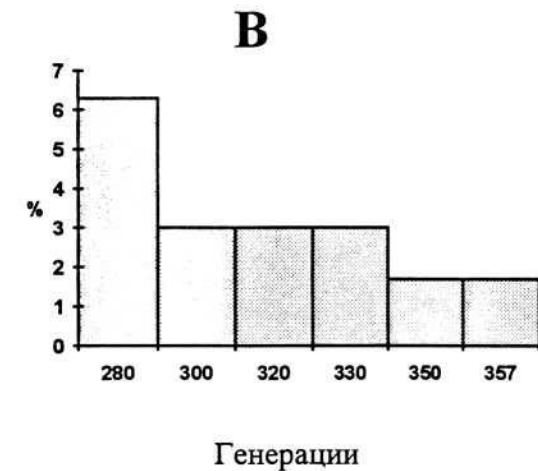
Явления антигенной реверсии (б) и антигенного упрощения (в) и их изменение в ходе опухолевой прогрессии (Л.С. Лемешонок, 1980)



а) содержание (% к максимальному уровню) эмбрионального преальбумина (—) и альфа-фетопротеина (-----) в эмбриональных и дефинетивных тканях мышей

б) динамика содержания эмбрионального преальбумина и

в) органоспецифического антигена в экстрактах асцитной гепатомы 22а в процессе пассирования на мышах



ЭТИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ

**В условиях эксперимента злокачественные
опухоли могут быть вызваны различными
факторами:**

I химическими

II физическими

III биологическими

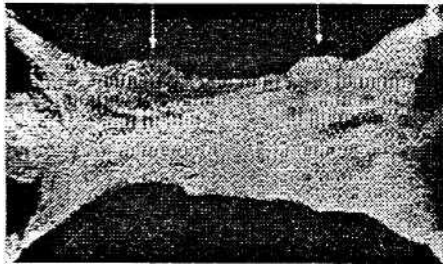
Роль химических канцерогенов в развитии опухолей

*Известно более **1000** химических соединений, обладающих канцерогенным действием. Из них истинных канцерогенов — около **50 -70**.*

КАНЦЕРОГЕНЫ

ЭКЗОГЕННЫЕ

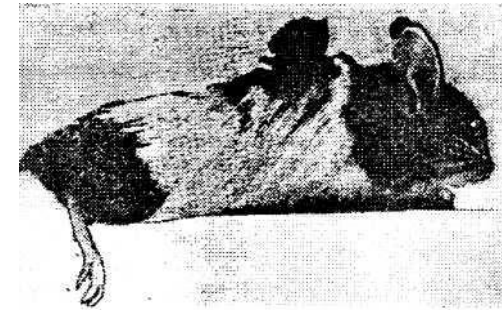
Полициклические углеводороды, ароматические амины, азосоединения и другие.



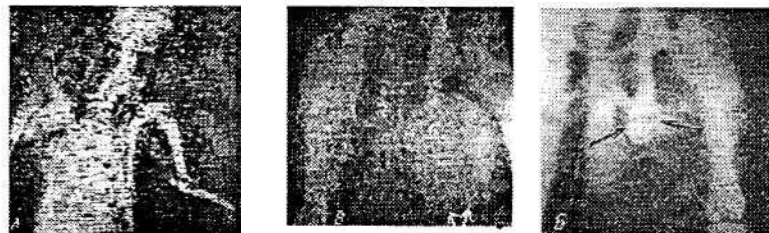
Множественные опухоли молочной железы у крысы, вызванные скормливанием 2-ацетиламинофлюорена

ЭНДОГЕННЫЕ

Стерины, метаболиты тирозина, триптофана и другие.



Рак у мыши после смазывания дёгтем от перегонки человеческой кожи при температуре 920°.



Рентгенограмма скелета кроликов. Развитие остеогенных опухолей после внутривенного введения берилия.

Первое прямое экспериментальное доказательство наличия эндогенных бластомогенных веществ было получено в 1937 году Л.М.Шабалом

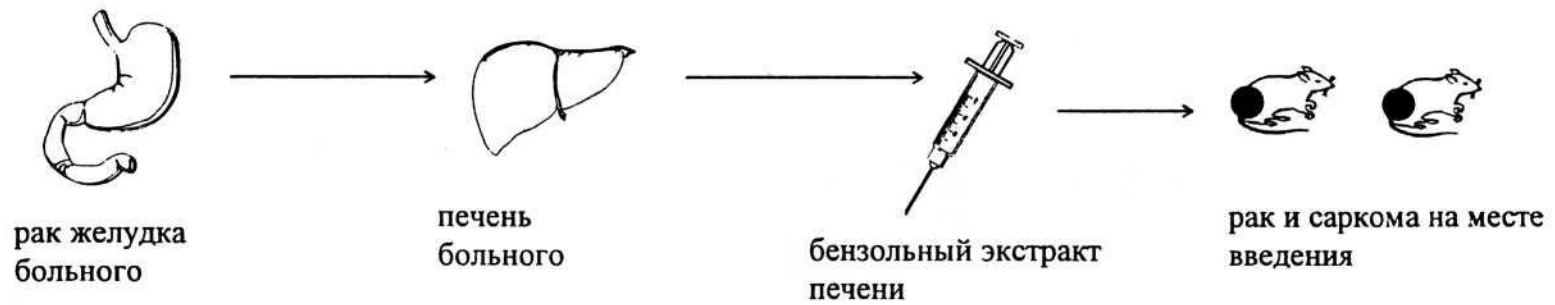
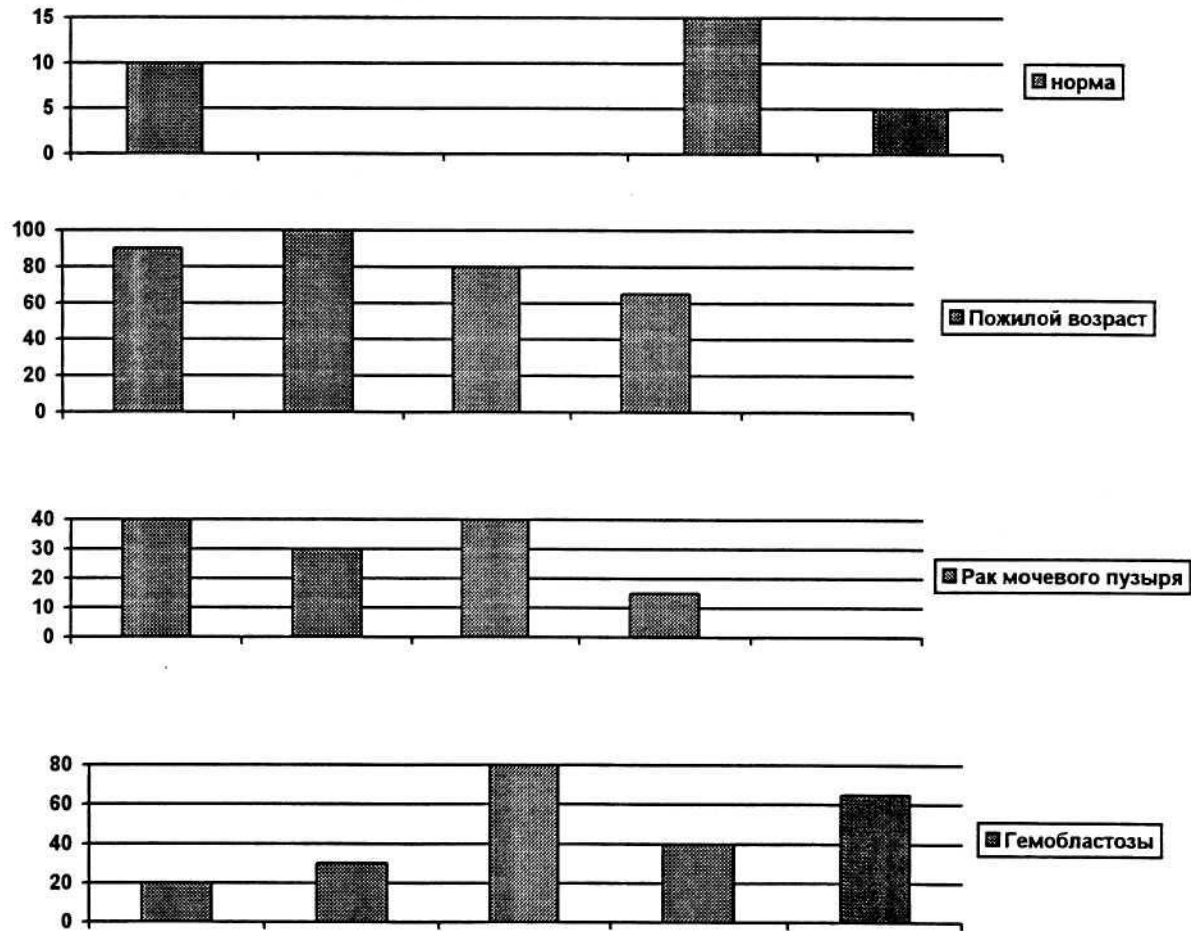


Схема опытов О.М.Раушенбаха (1956 год)



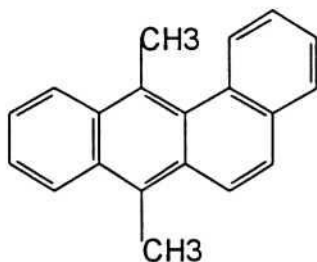
Сравнительные показатели суточной экскреции бластомогенных метаболитов триптофана и тирозина (в мг)



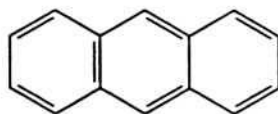
Канцерогенный эффект зависит:

1. От химической структуры вещества:

КАНЦЕРОГЕН

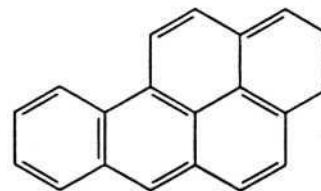


7,12 — диметибензантрацен

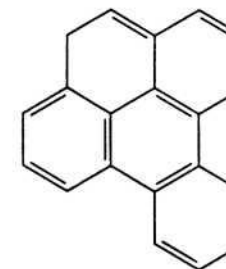


антрацен

КАНЦЕРОГЕН

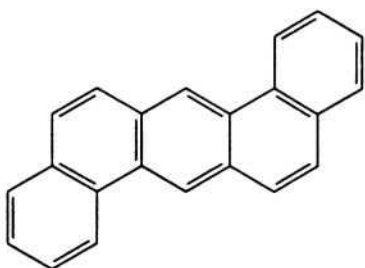


3,4 — бензпирен

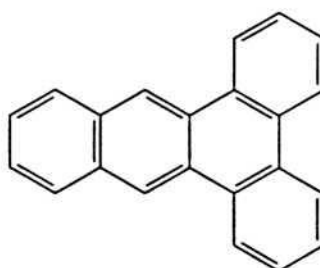


1,2 — бензпирен

КАНЦЕРОГЕН

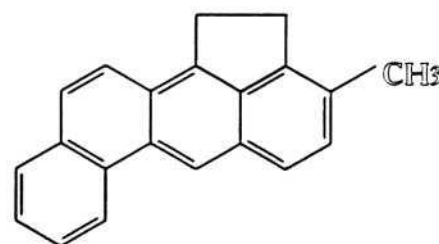


1,5:5,6 — дибензантрацен

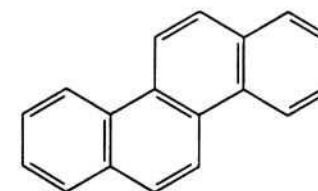


1,2:3,4 — дибензантрацен

КАНЦЕРОГЕН

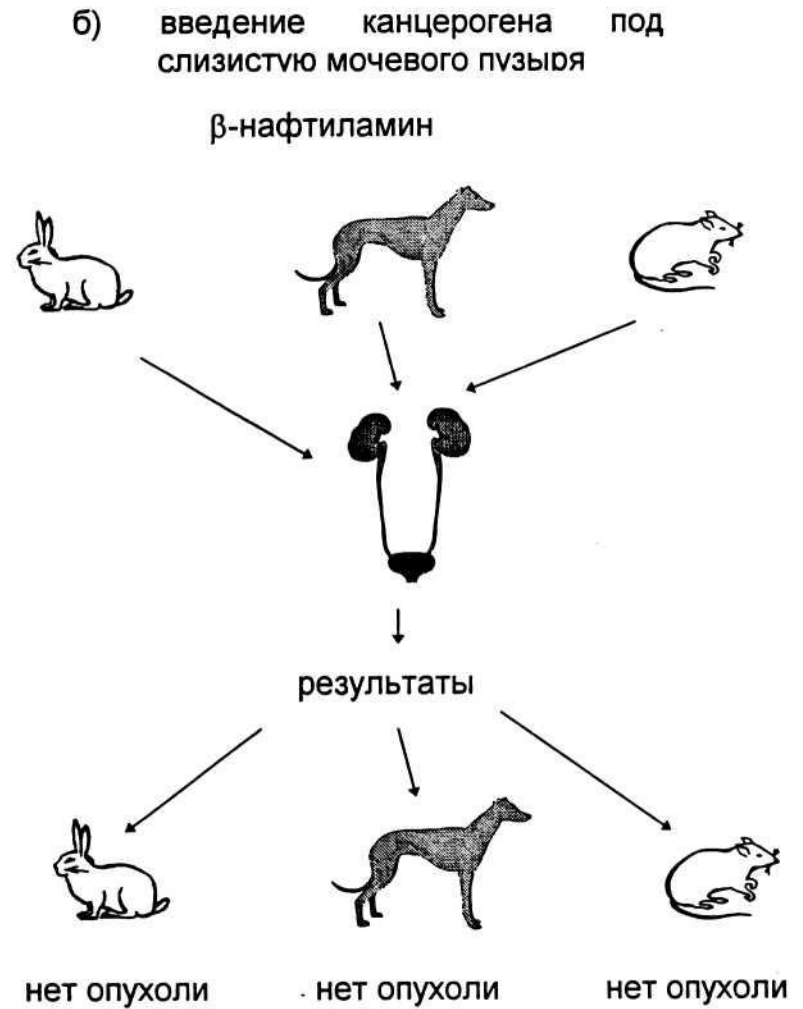
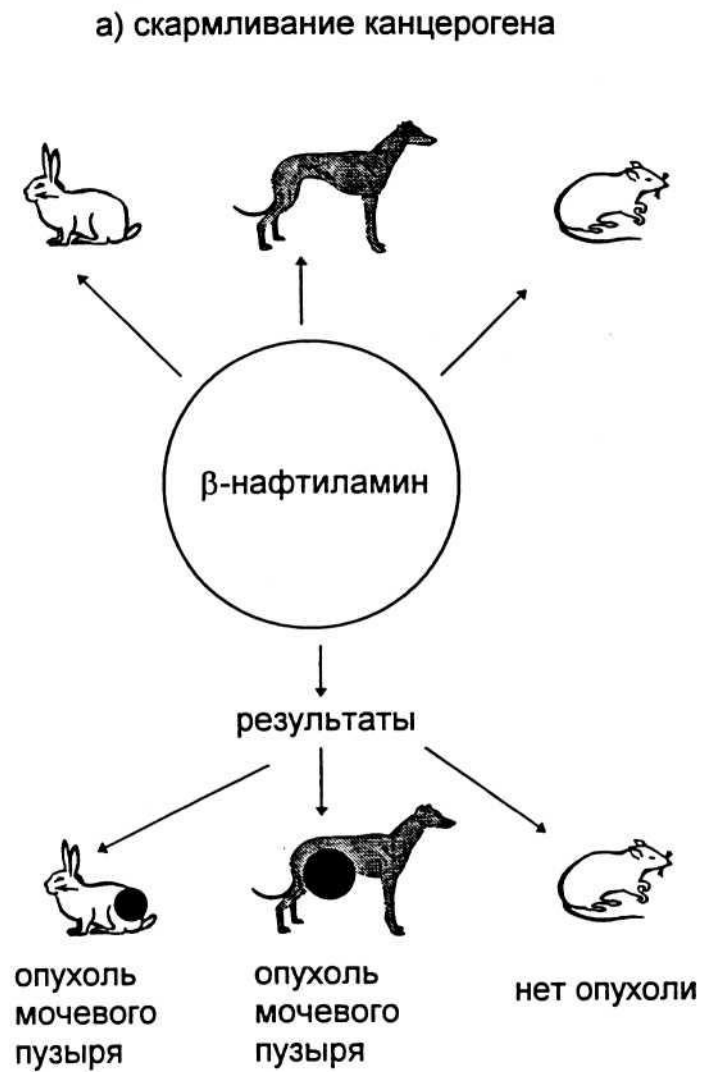


3 — метилхолантрен

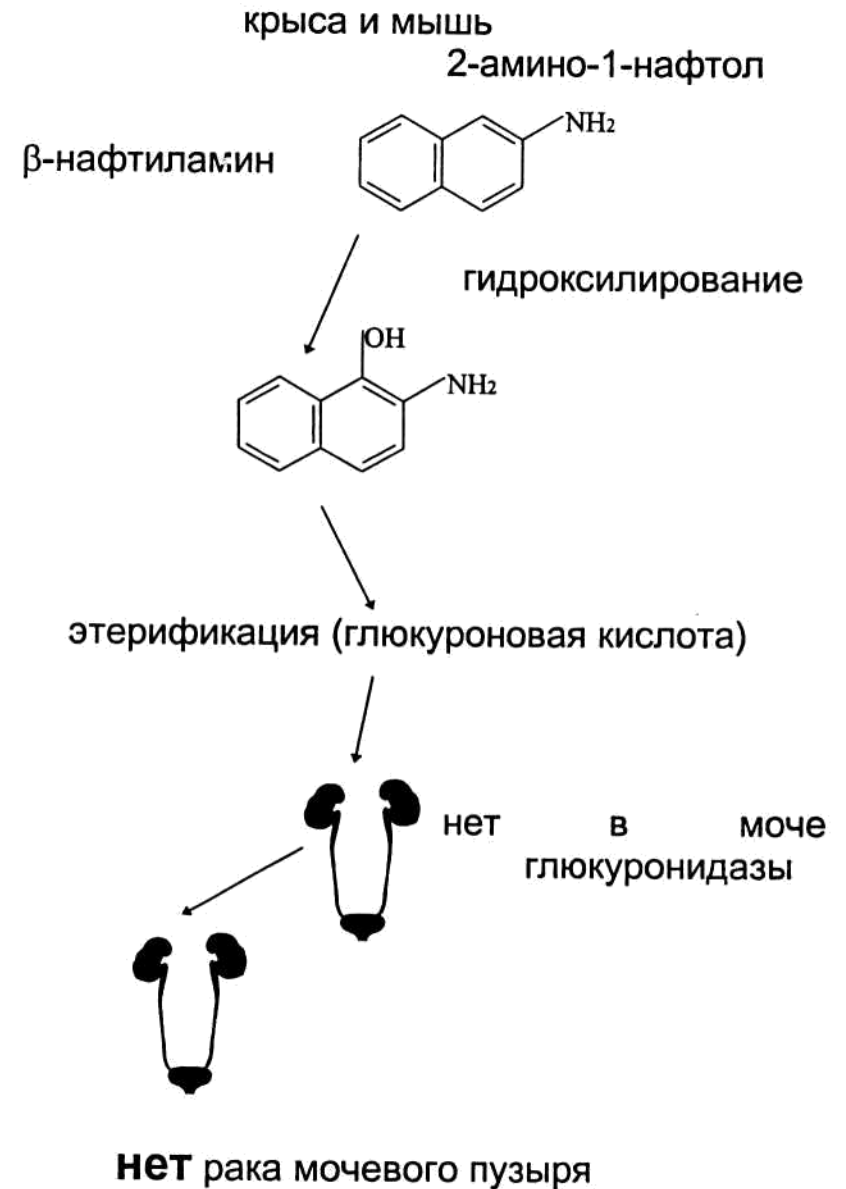
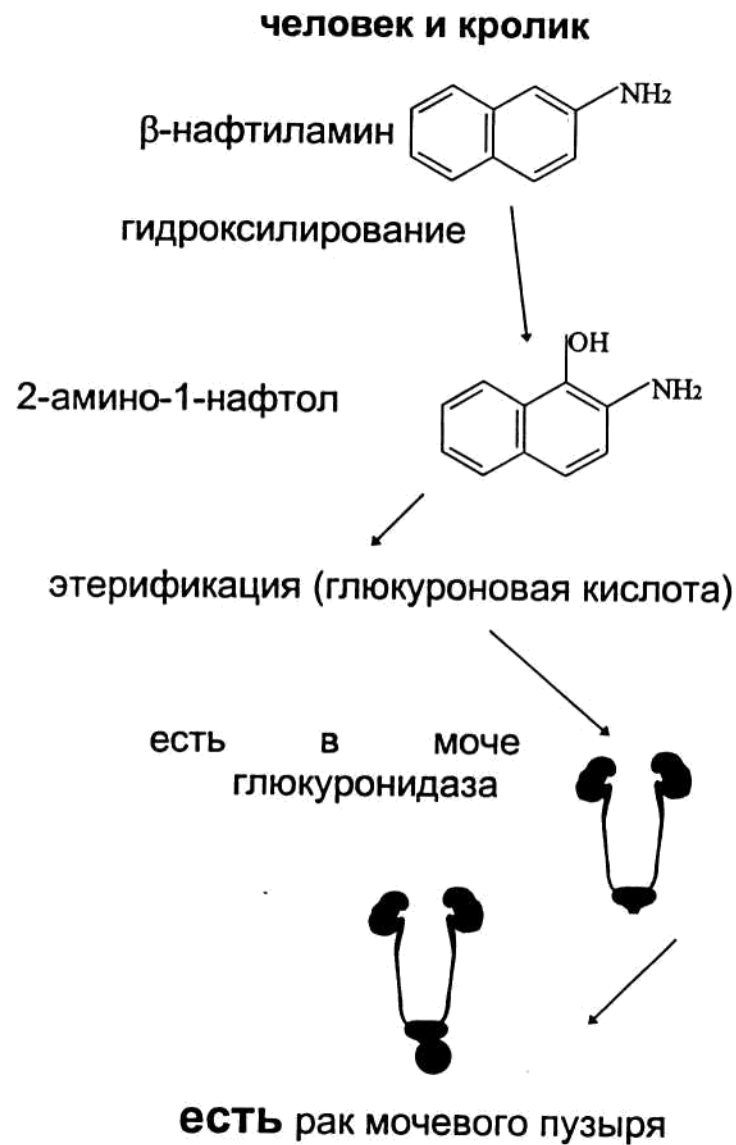


хризен

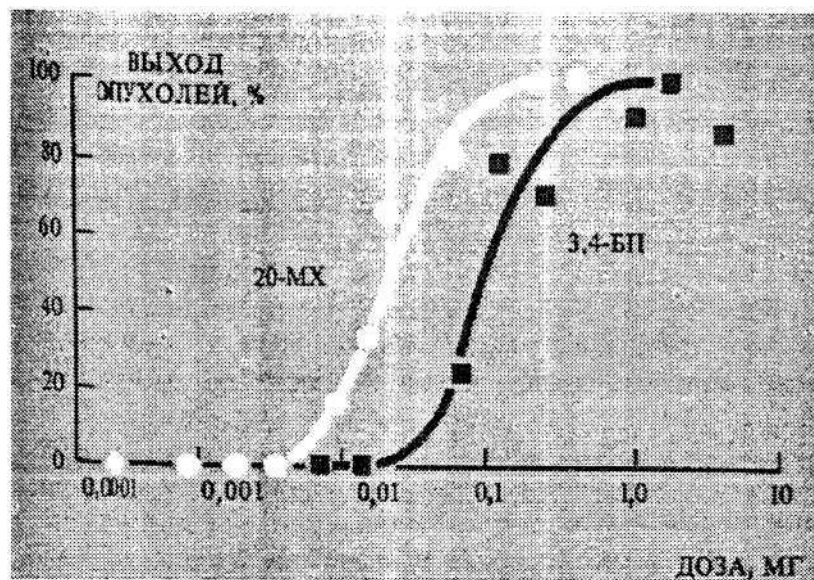
2. От характера метаболизма канцерогена:



Возможный метаболический путь активации β-нафтиламина

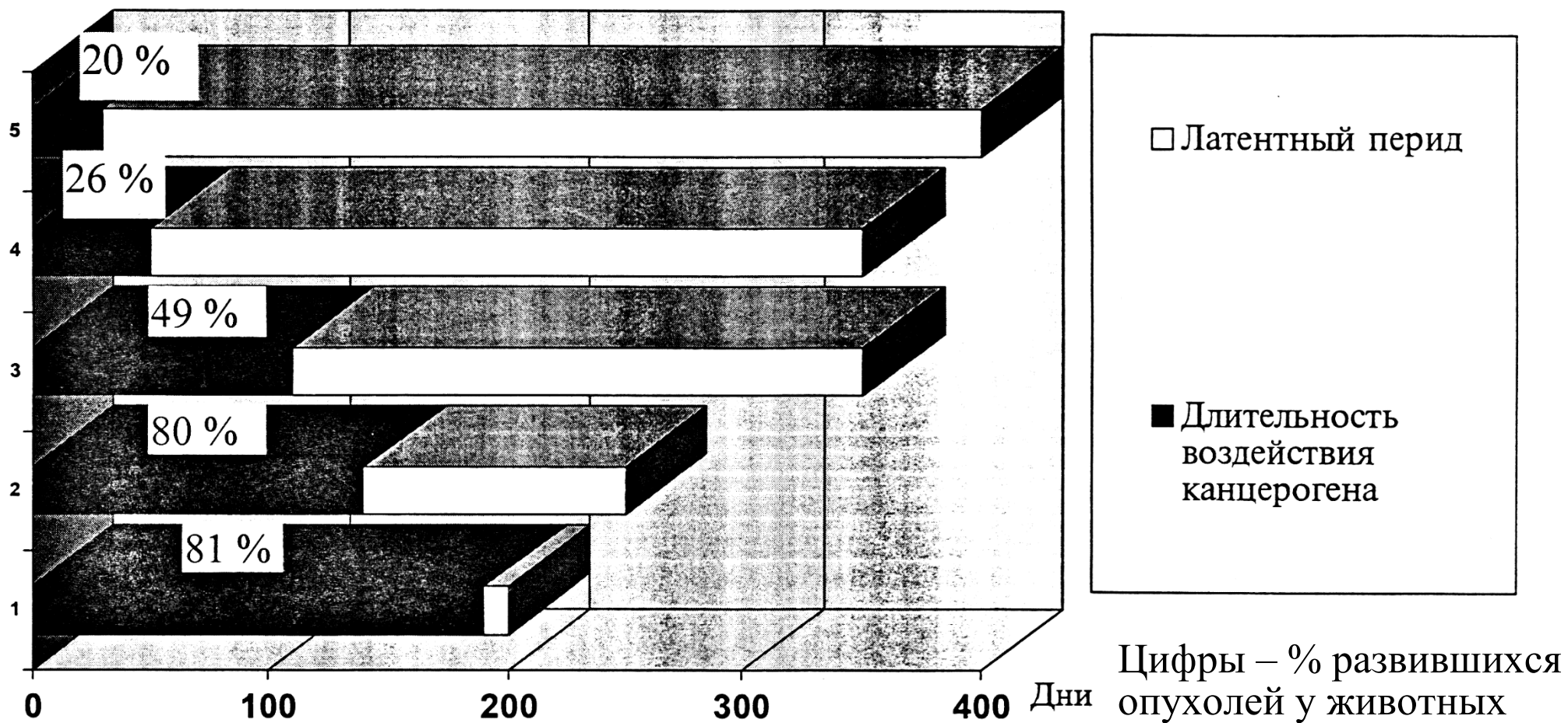


3. От дозы канцерогена:

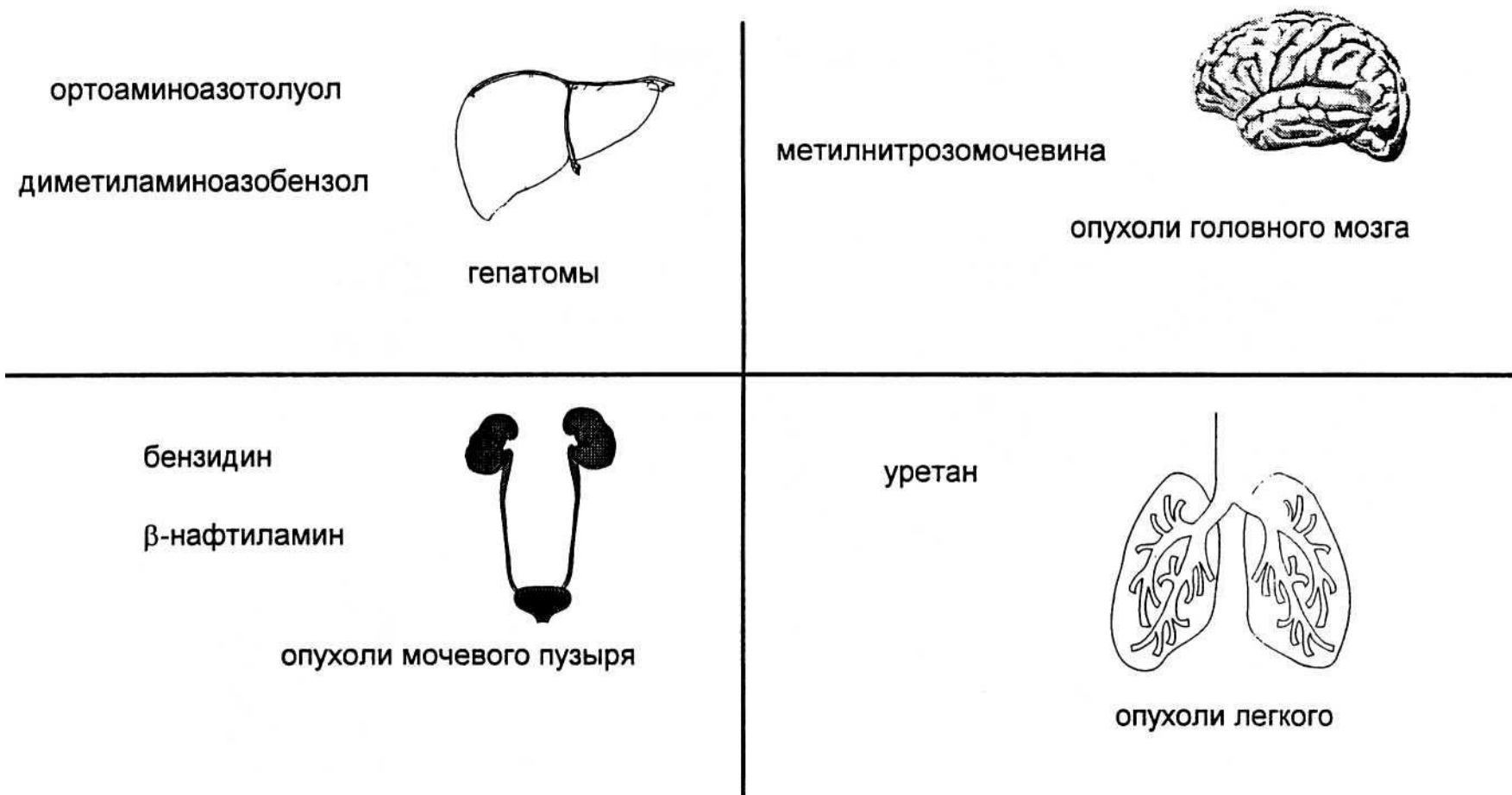


латентный период развития химически индуцированных опухолей колеблется от $1/7$ до $1/3$ продолжительности жизни организма. Для человека он составляет около 12-18 лет.

Зависимость канцерогенного эффекта от дозы канцерогена

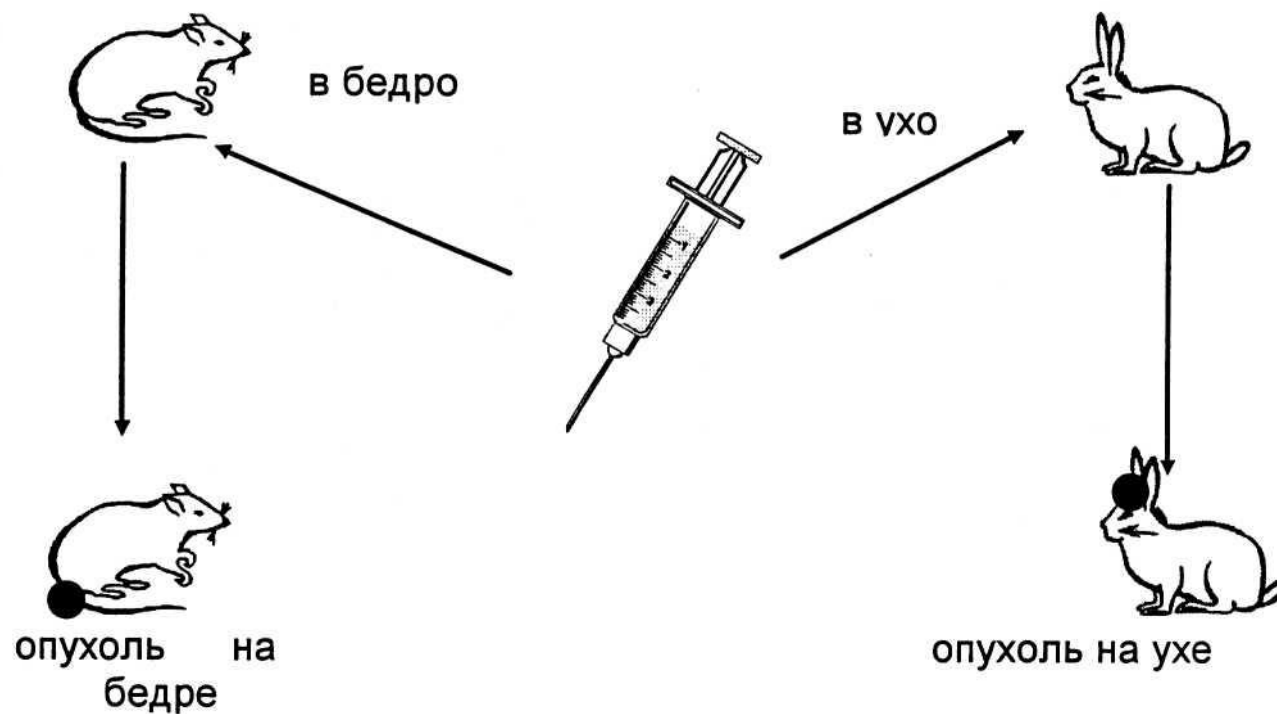


Разные химические агенты могут вызывать один и тот же вид опухолей. Вместе с тем некоторые канцерогены обладают определенной тропностью при любом способе введения:



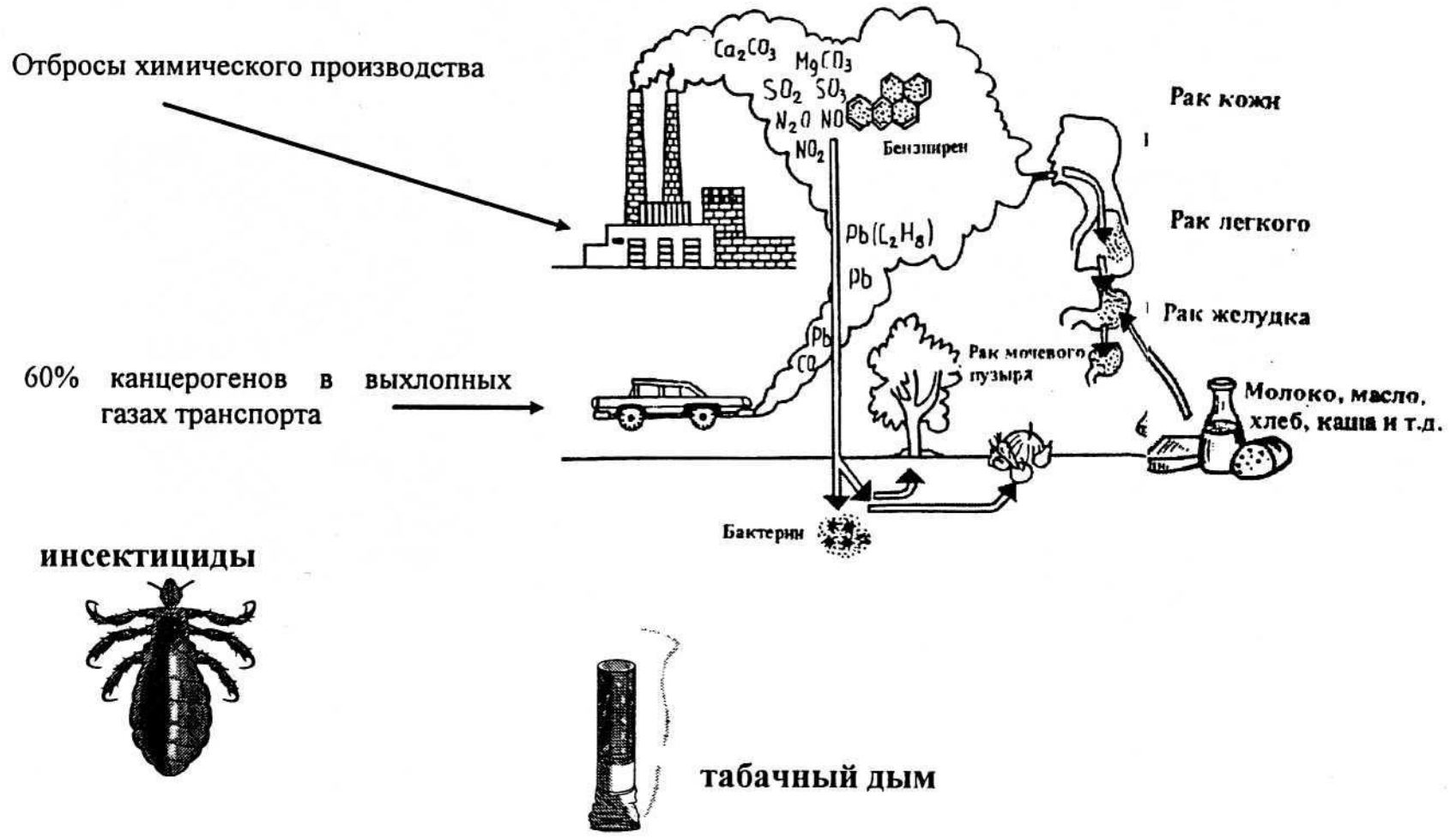
Полициклические углеводороды могут вызывать опухоли любой локализации, но чаще на месте введения (кожа, подкожная клетчатка)

20 — метилхолантрен



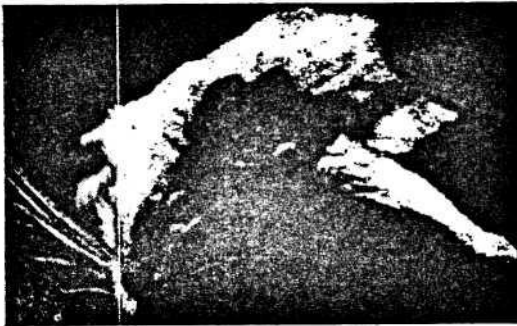
Пути появления канцерогенов в окружающей среде

кругооборот 3,4-бензпирена

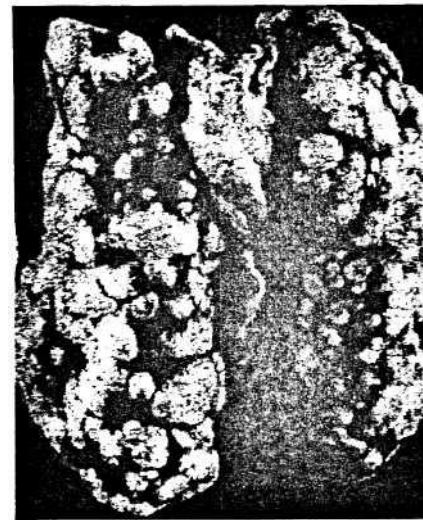


Роль физических факторов в развитии опухолей

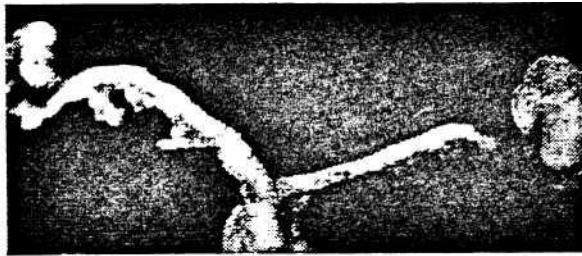
Канцерогенной активностью обладают рентгеновские, ультрафиолетовые лучи; α ,- β , γ - излучения; все виды ионизирующего излучения



Злокачественная опухоль области уха у крысы после 109 часов инсоляции УФЛ.



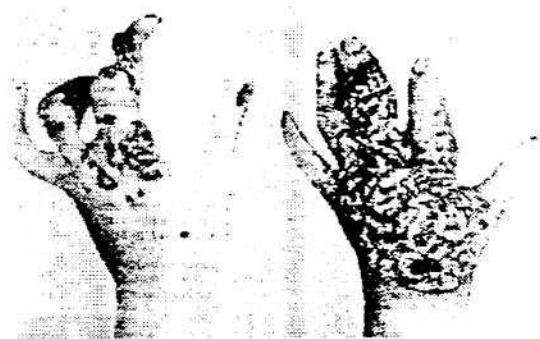
Метастазы остеогенной саркомы в легкие, развившейся после введения обезьяне бромистого радия.



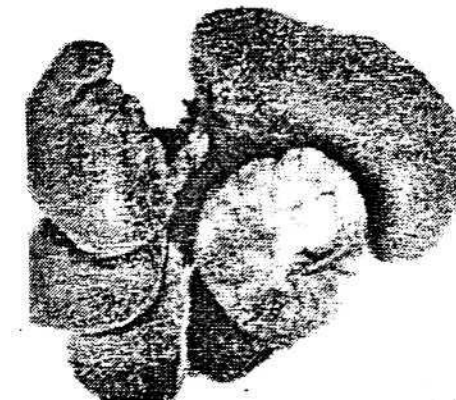
Тектома (опухоль яичника) у мыши,
индуцированная рентгеновским
облучением



Лучевой рак кожи у крысы

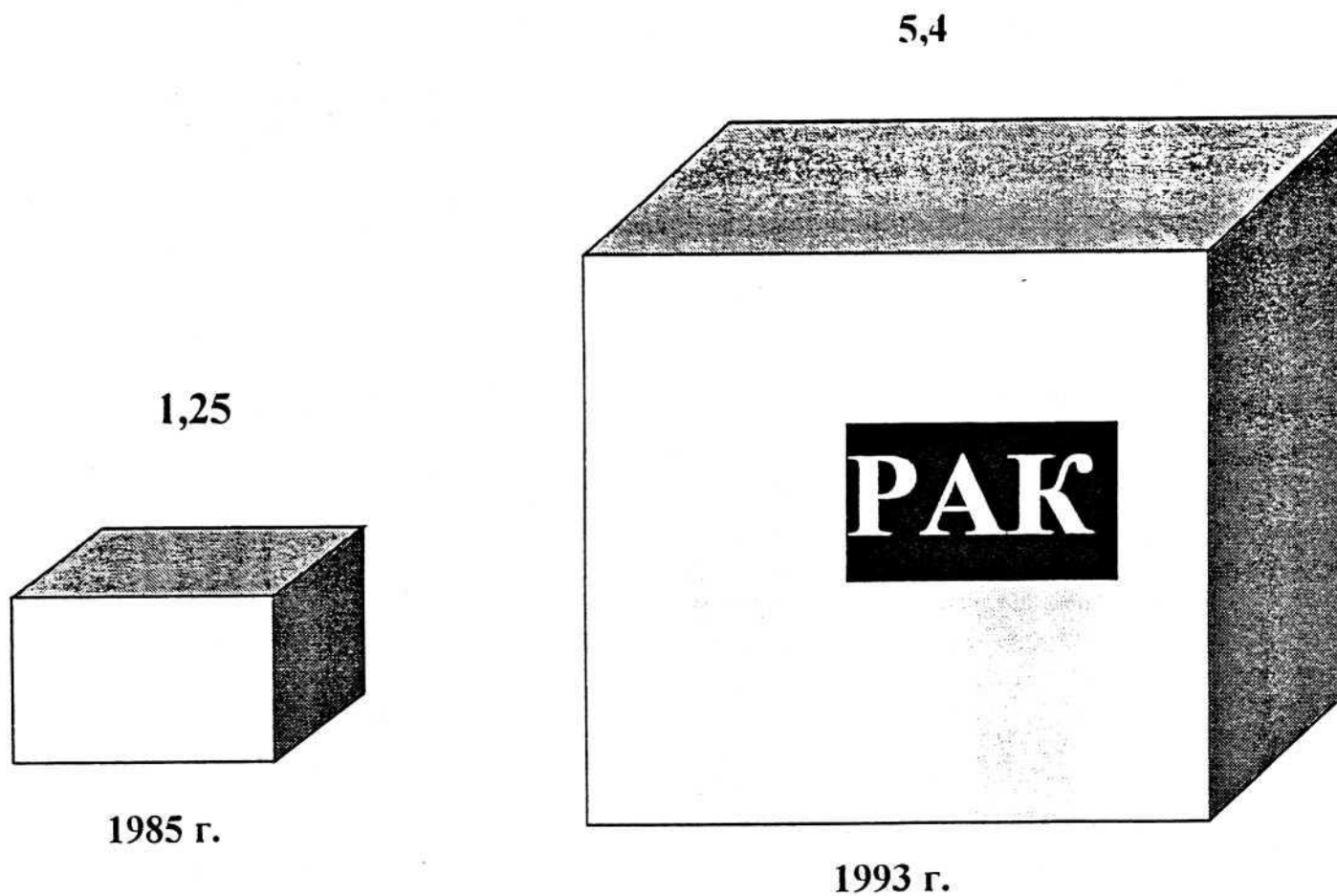


- 1) Профессиональный рентгеновский рак
кожи рентгентехника
- 2) Рентгеновский рак кожи на месте терапии
по поводу экземы

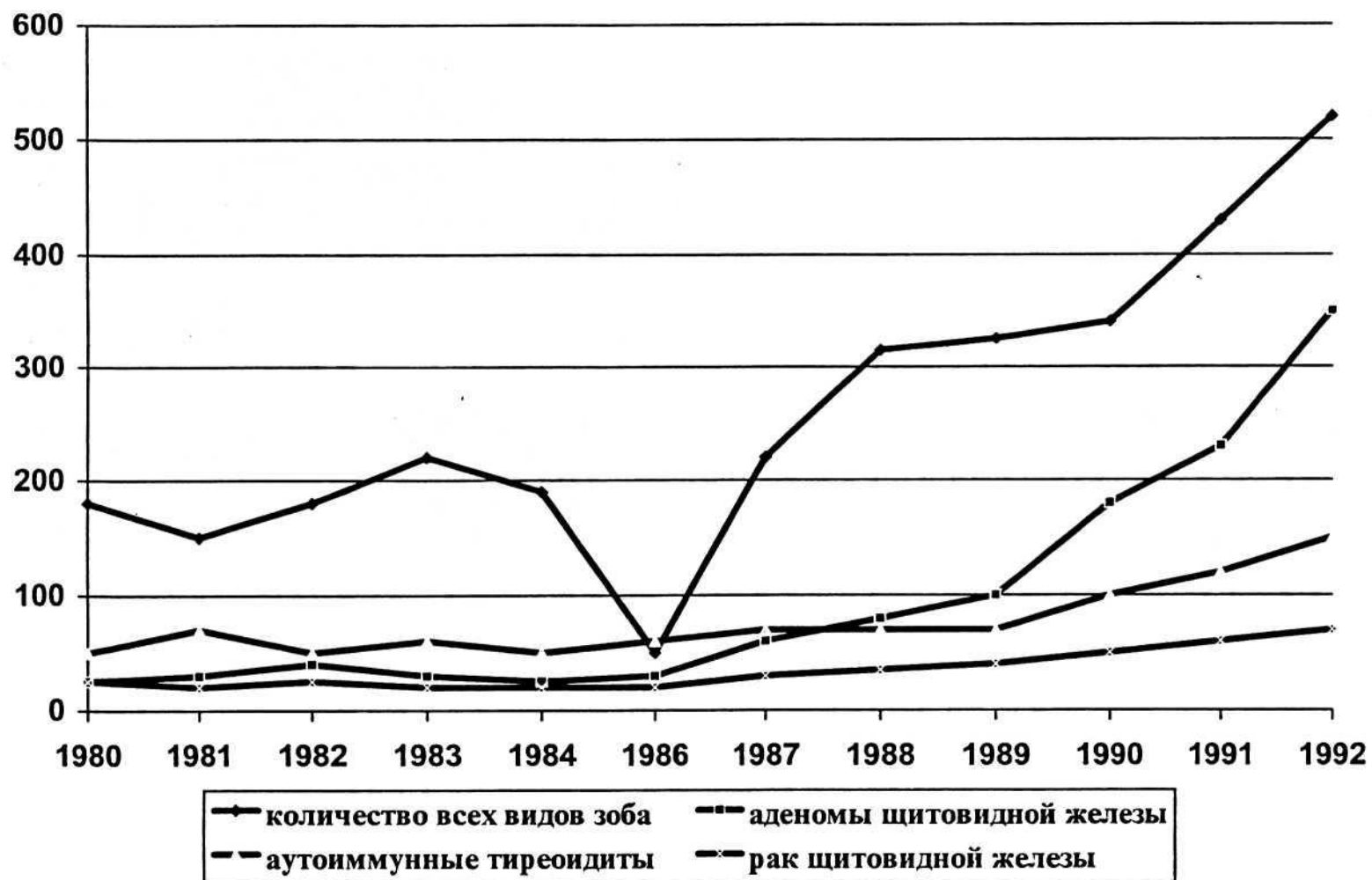


Гепатома, возникшая у крысы
после облучения

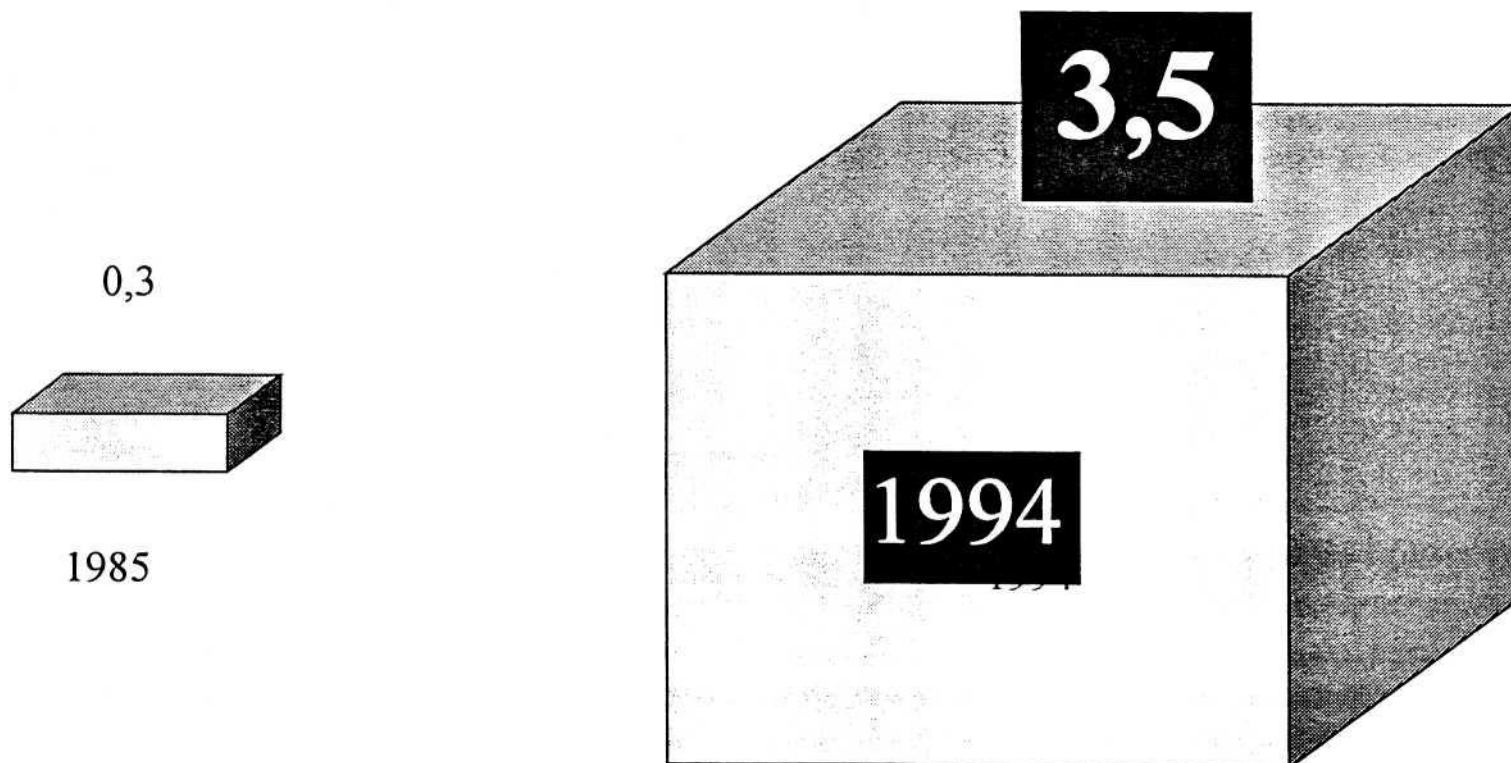
**Онкологическая заболеваемость щитовидной железой
на территории РБ (100 000 жителей) в до- и
постчернобыльский период.**



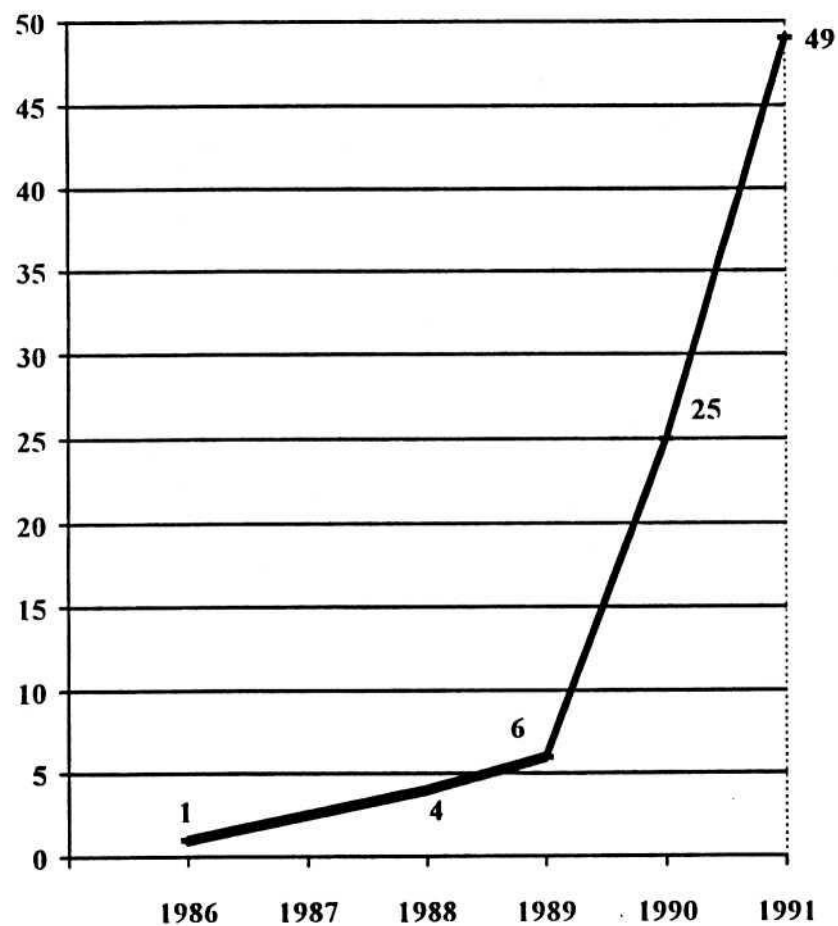
Частота и виды тиреоидной патологии за 1980 - 1993 гг.



**Влияние аварии на ЧАЭС на заболеваемость
раком щитовидной железы у детей Республики
Беларусь (из расчета на 100 000).**



Динамика роста заболеваемости раком щитовидной железы у детей РБ (в первые 5 лет после аварии на ЧАЭС)

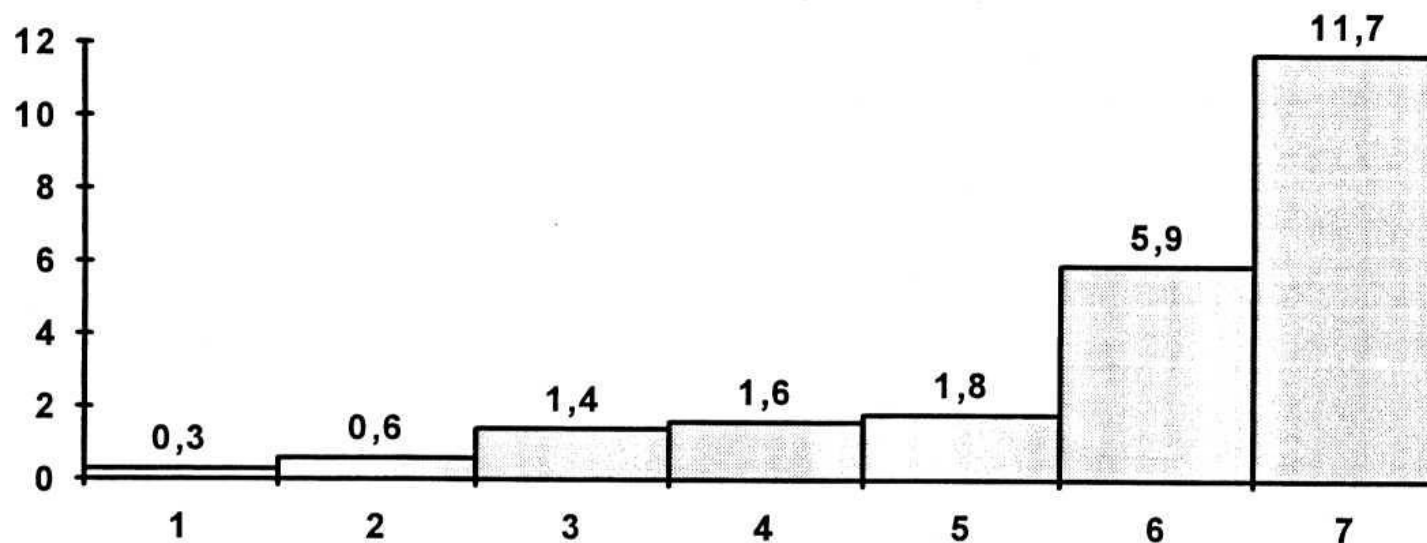


А.Ф. Фурманчук, Е.Д. Черствой,
Е.П. Демидчик

«Морфологическая характеристика рака щитовидной железы у детей Беларуси»

Здравоохран. РБ 1992 № 10

Заболеваемость раком щитовидной железы детей (на 100000) в различных областях Беларуси в 1994 г. (по данным А.Е. Океанова, Е.П. Демидчика, М.А. Анкудович, 1996)

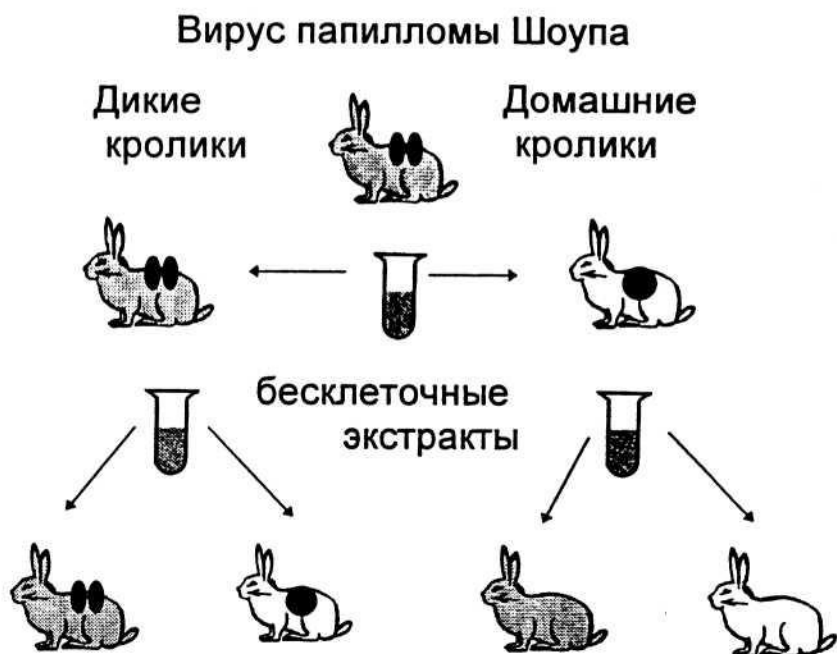


1.-Витебская обл., 2- г.Минск, 3- Могилевская обл. , 4- Минская обл., 5- Гродненская обл., 6- Брестская обл. , 7-Гомельская обл.

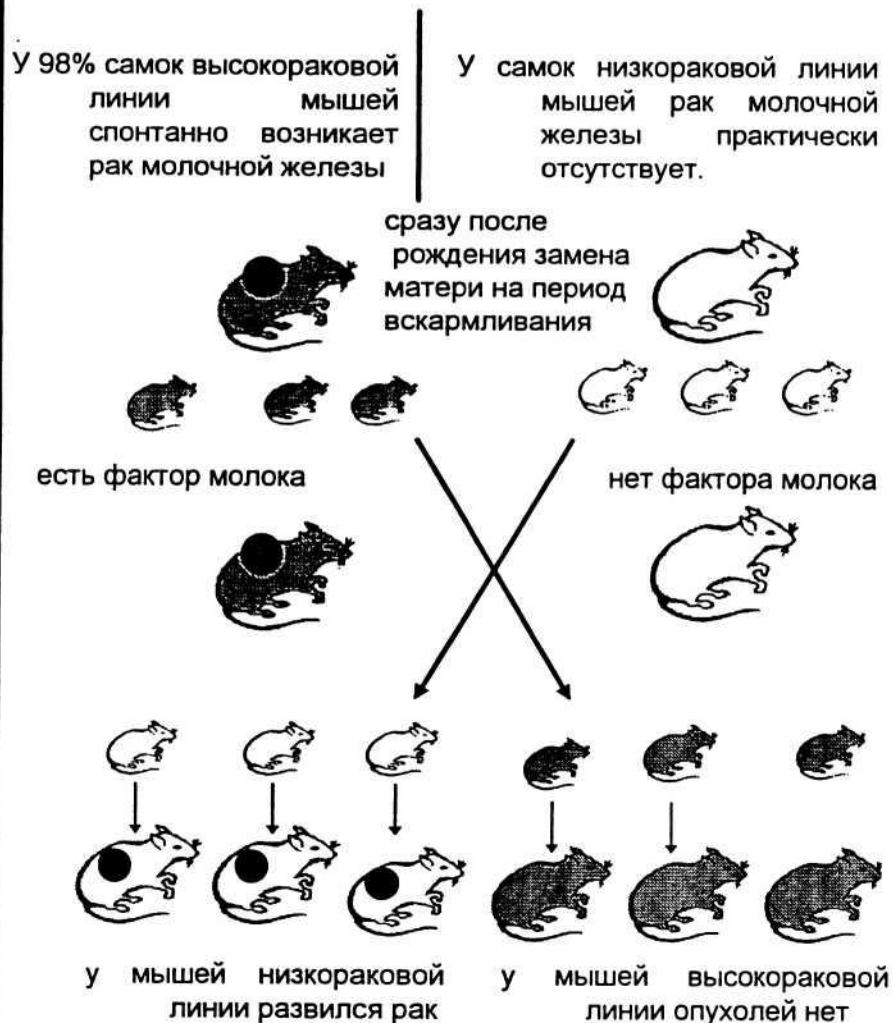
По Республике в 1986г. 0,1-0,4

Роль биологических факторов в развитии опухолей

1933 г. - Шоуп перевил
бесклеточным фильтратом
папиллomu кролика



1934 г. - Биттнер показал значение
"фактора молока" (вируса) в
этиологии рака молочной железы у
мышей



1951 г. - Гросс установил вирусную природу лейкозов мышей.

1957 г. - Л.А. Зильбер и С.А. Свет-Молдавский показали, что онкогенные вирусы способны преодолевать межвидовые и межклассовые барьеры.

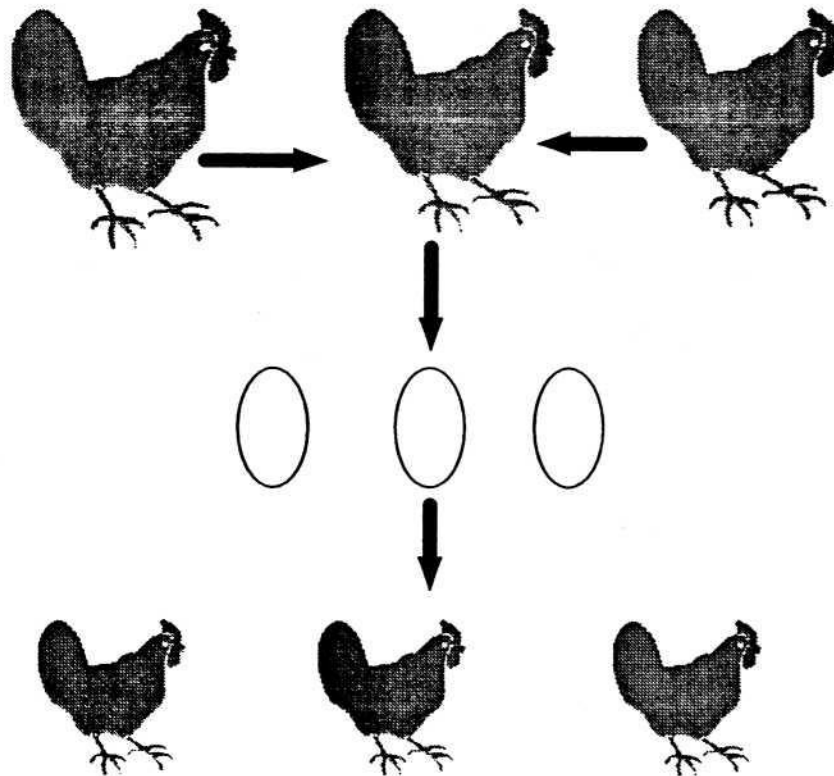
Различают РНК - (онкорнавирусы) и ДНК - содержащие онкогенные вирусы

К РНК-содержащим относятся: вирусы лейкозно-саркоматозной группы, вирус рака молочной железы мышей и др.

К ДНК-содержащим относятся: группа вирусов оспы, группа аденовирусов, “паповирусы” и др.

В отличие от инфекционных для онкогенных вирусов животных характерен в основном вертикальный путь передачи: от инфицированных родителей — к детям через оплодотворенную яйцеклетку, молоко, сперму. Возможен и прямой, горизонтальный путь передачи онкогенных вирусов от больной особи к здоровой.

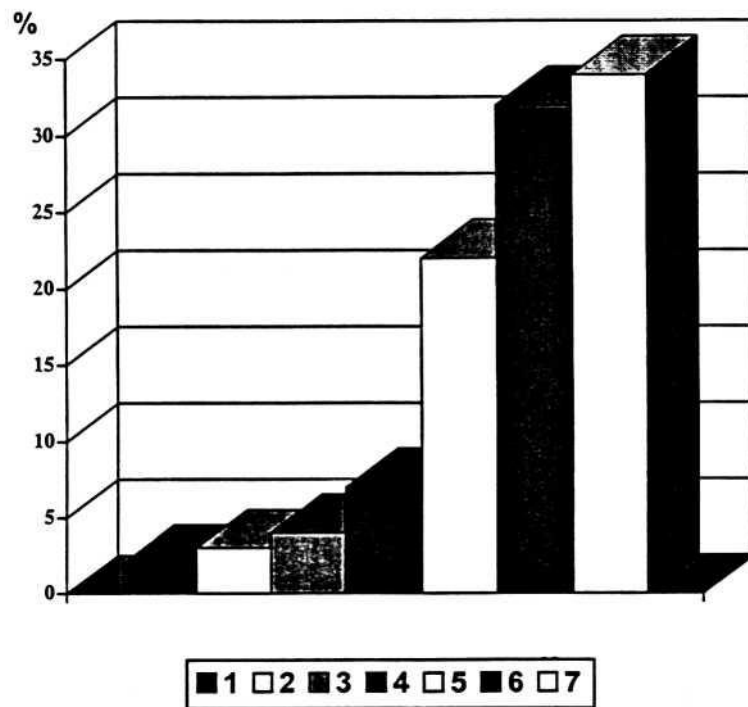
Передача лимфоматоза птиц



Передача рака молочной железы мышей

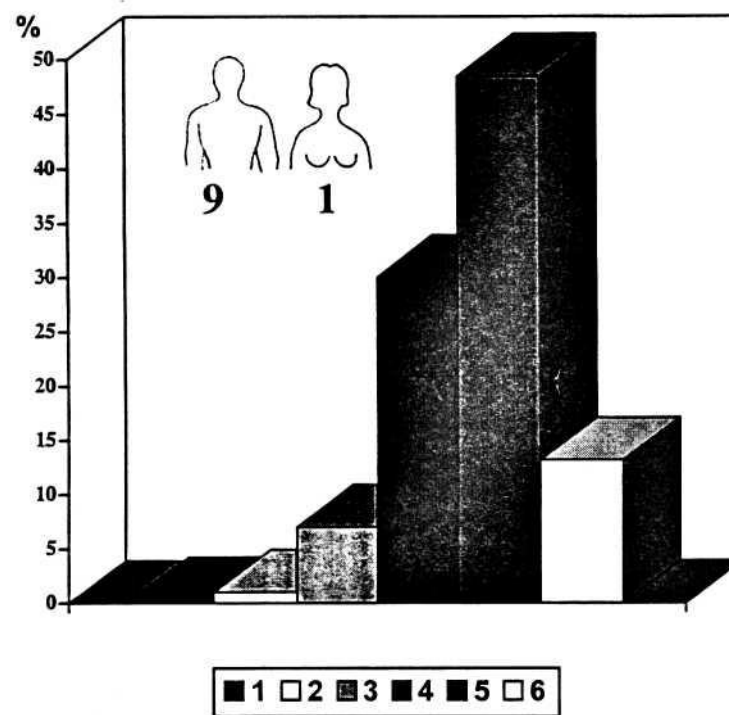


Роль возраста и пола в развитии опухолей



Смертность от рака в США в 1986 году в процентах в зависимости от возраста (по данным ВОЗ)

1 — 0-24 года, 2 — 25-34 года, 3 — 35-44 года,
4 — 45-54 года, 5 — 55-64 года, 6 — 65-74 года,
7 — 75 и более лет.



Распределение больных раком легкого по полу и возрасту (по М.И.Кузнецову с соавт., 1978).

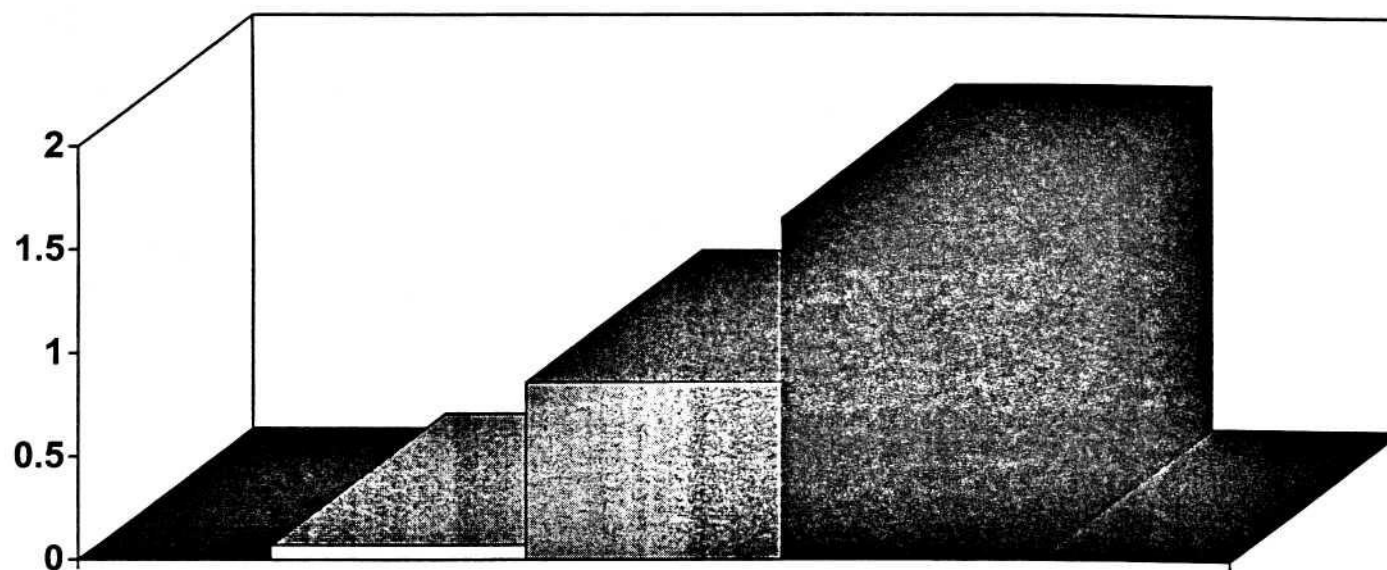
1 — до 30 лет, 2 — 21-30 лет, 3 — 31-40 лет,
4 — 41-50 лет, 5 — 51-60 лет, 6 — 61-70 лет.

Курение и рак

«Не будет преувеличением сказать, что рак легкого в наши дни является величайшим онкологическим экспериментом в истории человечества»

К.Х.Баурэр

Смертность от рака легкого (на 100000 человек)

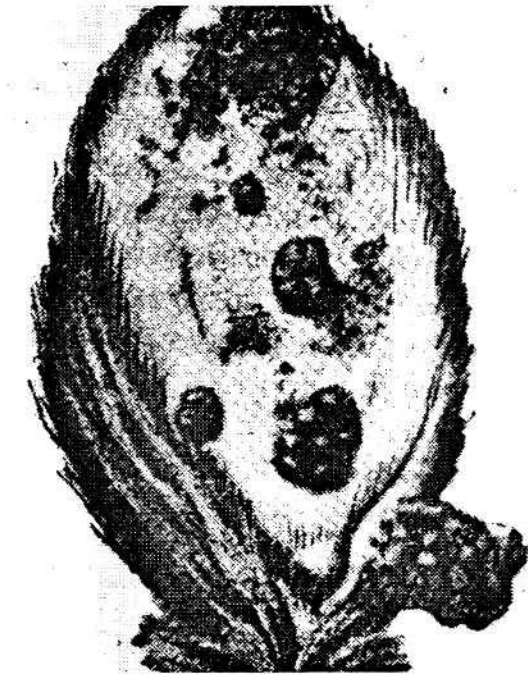


□ среди некурящих

■ среди курящих от 15 до 24 сигарет в день

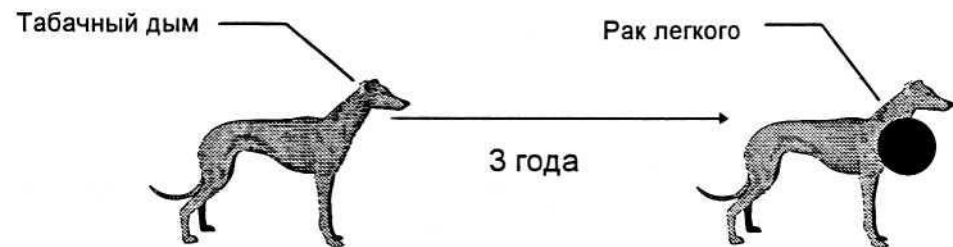
■ среди курящих 25 и более сигарет в день

В табачном дыму содержится 121 токсическое вещество, в том числе и канцерогены



Папилломы на ухе кролика после смазывания табачным дегтем

Схема опыта американских ученых



Собаке в трахею вводили табачный дым. Через три года ежедневного принудительного курения развился рак легкого.

ПАТОГЕНЕЗ ОПУХОЛЕЙ

**Эволюция взглядов на природу
инициального звена онкогенеза —
опухолевой трансформации клеток**

МУТАЦИОННАЯ КОНЦЕПЦИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Суть концепции. Для превращения нормальной клетки в опухолевую **необходимы структурные** изменения в генетическом материале — мутации, затрагивающие значительную часть генома — хромосомные абберации (первый вариант мутационной концепции, Т.Bovery), отдельные локусы ДНК — точечные или генные мутации (второй вариант мутационной концепции, Н.Н.Петров, К.Н.Вауер) или касающиеся регуляторных генов (третий вариант мутационной концепции).

Факты в пользу роли мутационных механизмов в канцерогенезе:

- 1) мутагенность подавляющей части (90%) известных канцерогенов и канцерогенность большинства (у 85-87% исследованных образцов) мутагенов;
- 2) нахождение в клетках ряда опухолей человека и животных так называемых маркерных хромосом:
 - видоизмененная 22 хромосома (филадельфийская хромосома) при миелоцитарном лейкозе человека;
 - лишняя акроцентрическая хромосома в асцитной гепатоме 22а, пассируемой на мышях линии СЗН/Sp и др.
- 3) резкое увеличение заболеваемости лейкозом и опухолевой болезнью людей с различного рода генетическими дефектами:
 - при болезни Дауна (трисомия по 21 хромосоме) в 20-50 раз чаще возникают лейкозы;
 - при синдромах Клайнфельтера (XXY) в 20 раз выше заболеваемость раком грудной железы; Шерешевского-Тернера (XO) — частое развитие острого лейкоза, рака эндометрия.

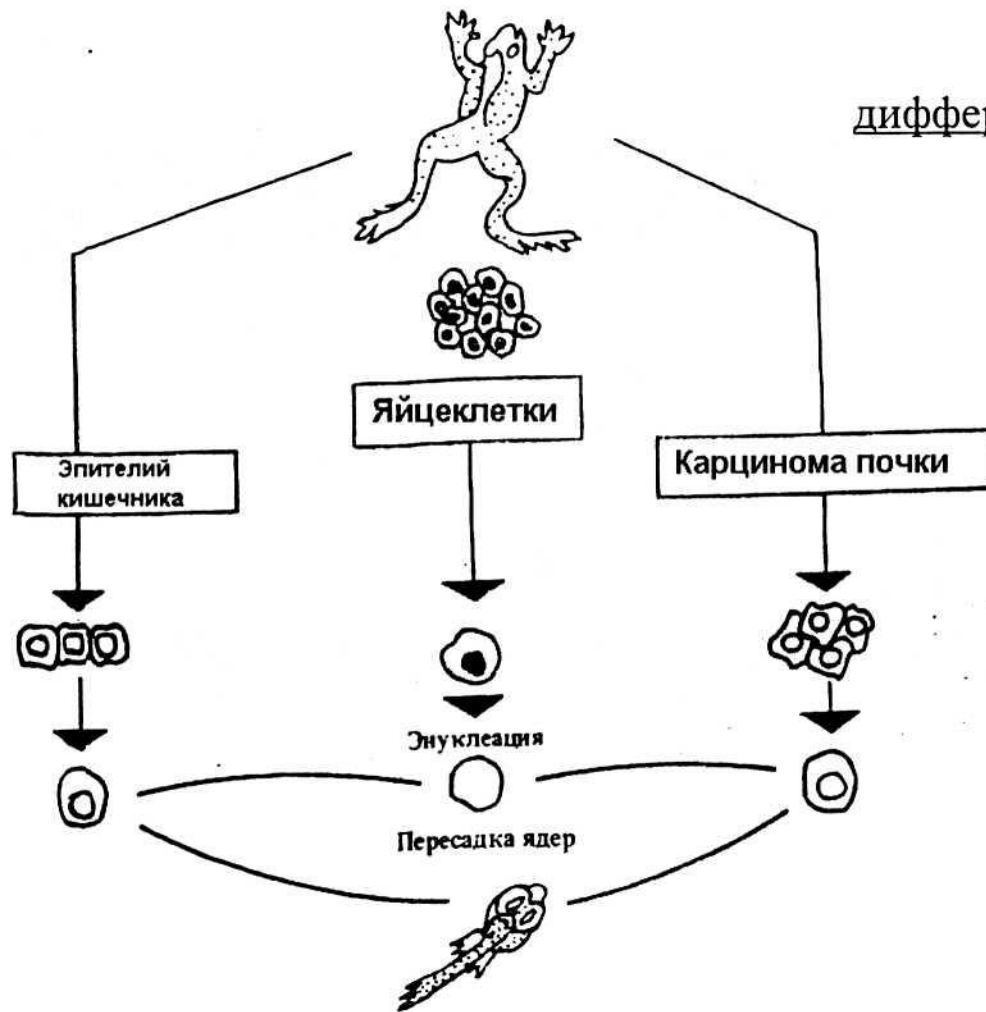
Факты против мутационной концепции:

1) НЕ ВСЕ КАНЦЕРОГЕНЫ ВЫЗЫВАЮТ МУТАЦИИ И, НАОБОРОТ, НЕ ВСЕ МУТАГЕНЫ ОБЛАДАЮТ КАНЦЕРОГЕННЫМИ СВОЙСТВАМИ.

Канцерогенная и мутационная активность различных агентов:

Агент	Канцерогенное действие	Мутагенное действие
Полициклические ароматические углеводороды	+++++	—
Канцерогенные азокрасители	++	—
Ацетиламинофлуорен	+++	—
Уретан	+	++
Иприт	+	++++
Триэтиленаминотриазин	+	++++
Формалин	—	+++
Фенол	—	+++
Лучи Рентгена	+	+++
Ультрафиолетовые лучи	++	+++

2) ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ДОКАЗАНО, ЧТО ГЕНОМ ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКИ МОЖЕТ ПРОГРАММИРОВАТЬ РАЗВИТИЕ ВСЕХ НОРМАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ (Т.Е. ИМЕЕТ ПОЛНЫЙ НАБОР ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ).



“Омнипотенция” ядер дифференцированных и опухолевых клеток.

Схема опытов Дж.Гердона с пересадкой ядер (по Р.Зюссу с соавт., 1977)

ЭПИГЕНОМНАЯ КОНЦЕПЦИЯ

(Ю.М. Оленов, А.Ю. Броновицкий, В.С. Шапот).

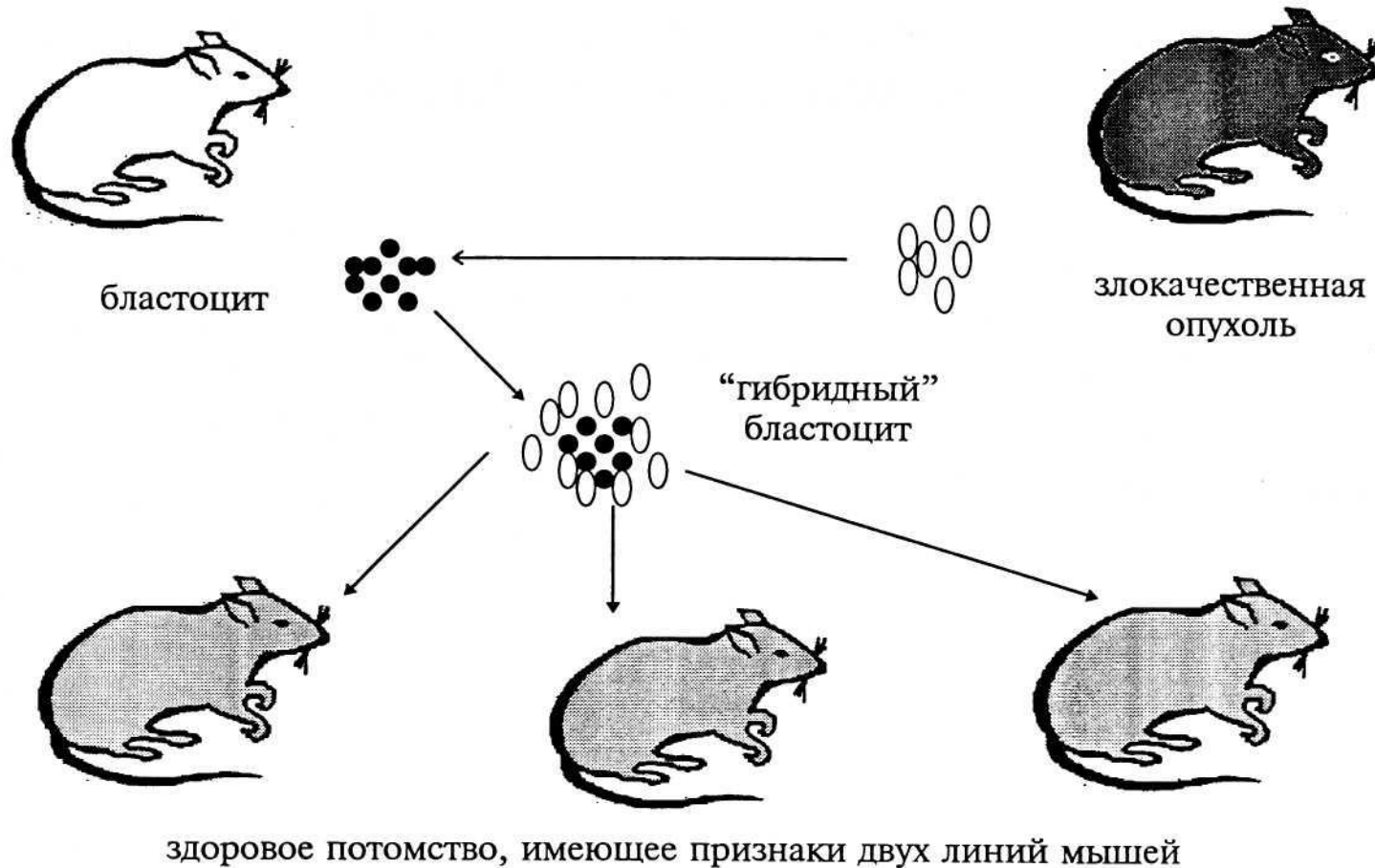
Суть концепции — в основе опухолевой трансформации лежат стойкие нарушения регуляции генной активности.

ФАКТЫ В ПОЛЬЗУ ЭПИГЕНОМНОЙ КОНЦЕПЦИИ

- 1) ОПЫТЫ С ПЕРЕСАДКОЙ ЯДЕР ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ЛЯГУШКИ В ЭНУКЛЕИРОВАННЫЙ ООЦИТ;**

- 2) ПРИНЦИПИАЛЬНО ДОКАЗАНА ВОЗМОЖНОСТЬ ОБРАТНОГО РАЗВИТИЯ (РЕВЕРСИИ) ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО РОСТА:**
 - КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ПРЕВРАЩЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ НЕЙРОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ В ДОБРОКАЧЕСТВЕННУЮ ГАНГЛИОНЕВРОМУ;**
 - ВОЗМОЖНОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ IN VITRO В КУЛЬТУРЕ ТКАНЕЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ КЛЕТОК ЭТОЙ ЖЕ ОПУХОЛИ В ЗРЕЛЫЕ НОРМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ;**

**3) ОПЫТЫ М.МИНЦ ПО ВЫРАЩИВАНИЮ ЗДОРОВЫХ
МОЗАИЧНЫХ МЫШЕЙ ИЗ “ГИБРИДНОГО” БЛАСТОЦИТА
МЫШЕЙ ОДНОЙ ЛИНИИ, В КОТОРЫЙ БЫЛИ ВВЕДЕНЫ
РАКОВЫЕ КЛЕТКИ МЫШЕЙ ДРУГОЙ ЛИНИИ;**



ВИРУСО — ГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ

(Л.А.Зильбер, 1945; 1961-62)

Суть: опухолевая трансформация — результат **привнесения в** генетический материал клетки **новой** генетической информации, вследствие интеграции с ДНК клетки генома ДНК-содержащего онкогенного вируса или ДНК-овой копии РНК-содержащего вируса — ретровируса.

Схема действия инфекционного вируса

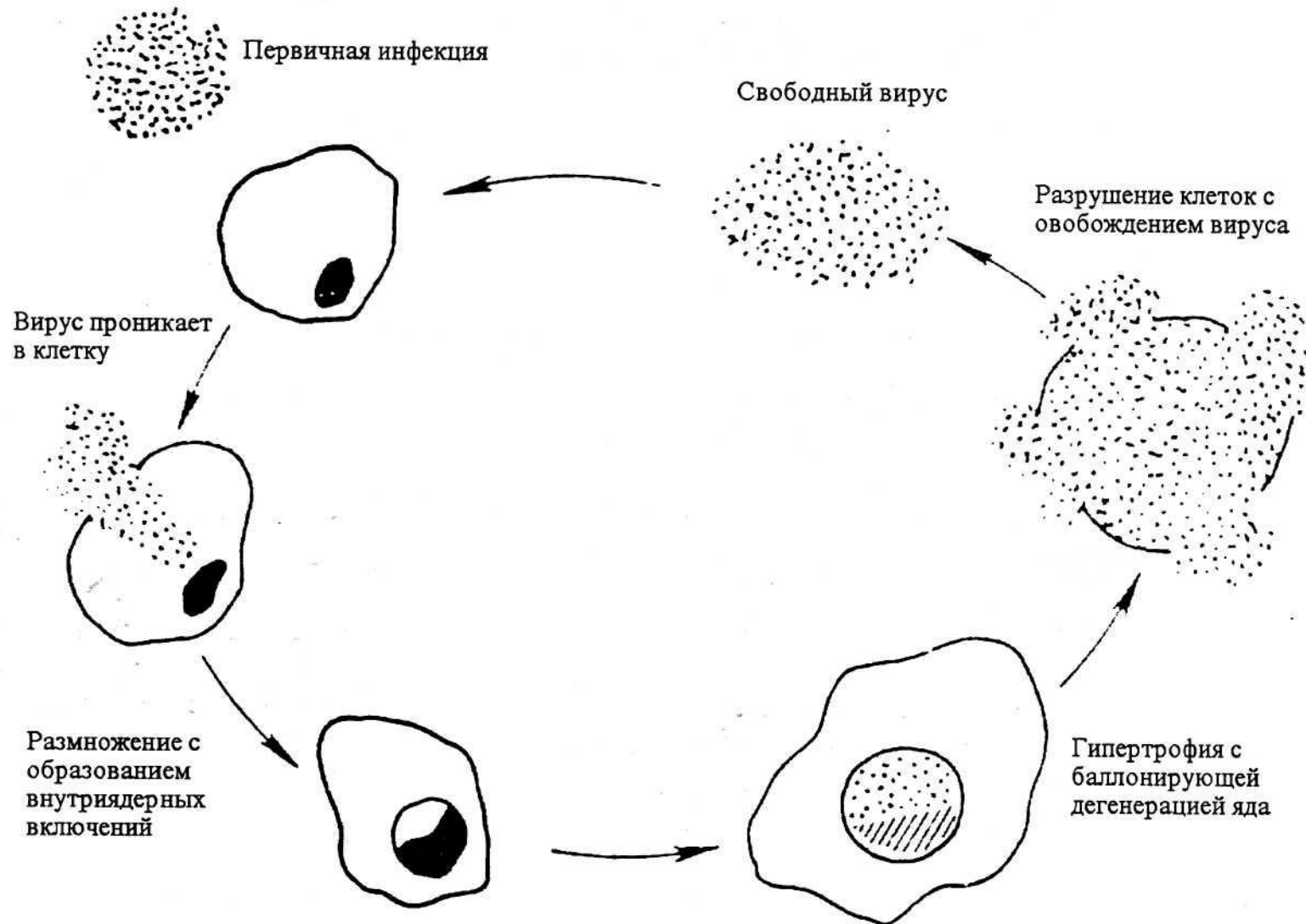


Схема действия онкогенного ДНК-содержащего и РНК-содержащего вируса

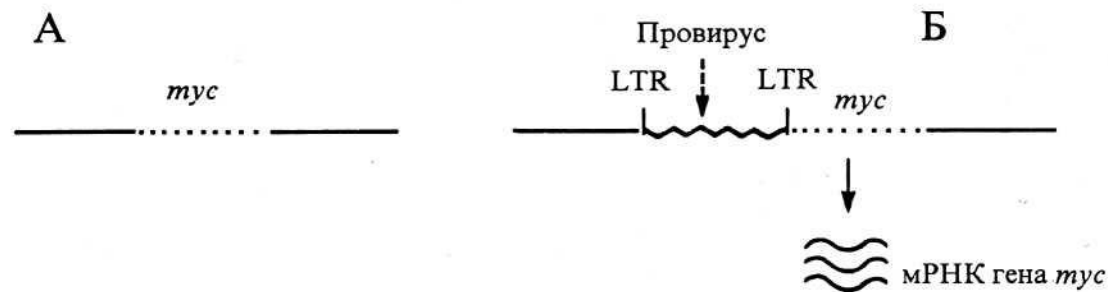


КОНЦЕПЦИЯ ОНКОГЕНА

Суть концепции: мишенью для изменений, обуславливающих начало опухолевого роста, являются протоонкогены или потенциальные онкогены, существующие в геноме нормальных клеток и создающие основу для нормальной жизнедеятельности организма. В эмбриональный период они детерминируют процессы нормального развития, обеспечивая условия для интенсивного размножения клеток. После рождения функциональная их активность в значительной степени снижается, большая часть их находится в репрессированном состоянии. Теперь протоонкогены обеспечивают лишь периодическое обновление клеток.

Механизмы, обеспечивающие превращение протоонкогена в активно действующий онкоген:

а) присоединение к протоонкогену промотора — участка ДНК, с которым связывается РНК-полимераза, инициирующая транскрипцию гена, в том числе и онкогена, расположенного непосредственно за ним. Такого рода участки (промоторы) содержатся в больших терминальных повторах (LTR) ДНК-копий РНК-содержащих вирусов — провирусов. Роль промотора могут выполнять и транспозирующие элементы генома — мобильные генетические элементы (прыгающие гены), способные перемещаться по геному и встраиваться в различные



Схемы процесса активации протоонкогена в результате вставки промотора. Неактивный в нормальной хромосоме кур ген *тус* (А), оказавшись (Б) рядом, вслед за LTR провируса лейкоза птиц после его интеграции в геном клетки, активируется (по R.K.Murray et al., 1988).

б) вставка в геном клетки энхансера (enhancer — усилитель) — участка ДНК, способного активизировать работу структурного гена:

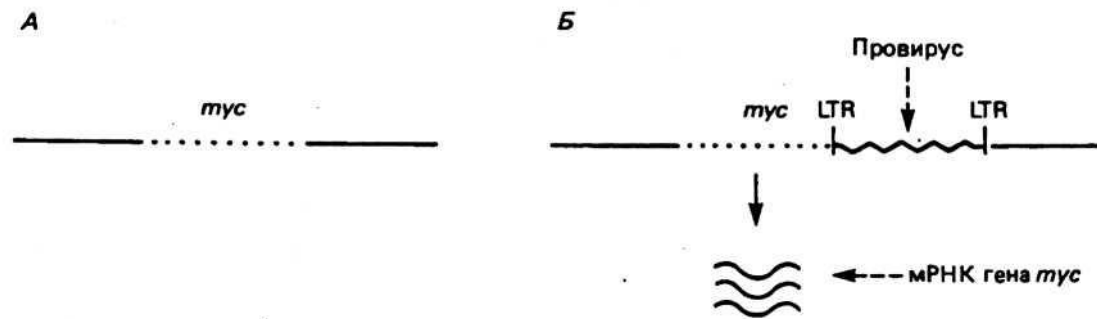


Схема процесса активации протоонкогена в результате вставки энхансера. А. Нормальная хромосома кур содержит неактивный ген *myc*. Б. Вирус лейкоза птиц встраивается в хромосому в форме провируса, за *myc*-геном. В этом случае LTR провируса не может работать как промотор и выступает в роли энхансера, что ведет к активации гена *myc* и транскрипции его. (по R.K. Murray et al., 1988).

в) точечные мутации протоонкогена. Есть сведения о том, что такого рода мутация протоонкогена *C-H-ras*, отличающегося от нормального гена *C-H-ras* всего по одной аминокислоте (в результате которой, однако, снижается гуанозинтрифосфатазная активность в клетке) может вызвать рак мочевого пузыря у человека.

г) хромосомные абберации с явлениями транслокации.

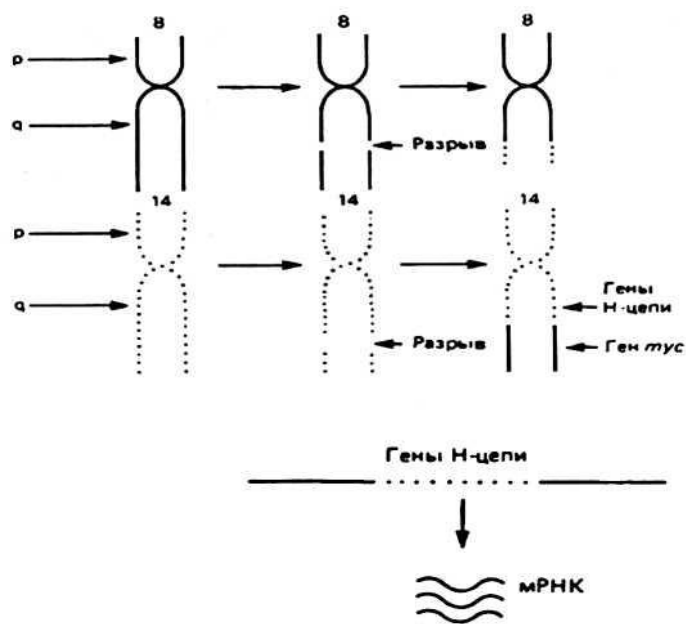


Схема реципрокной транслокации в клетках лимфомы Беркитта. Конец q-плеча 8-ой хромосомы, отделившись от нее, переходит к 14-й хромосоме; гомологичный фрагмент хромосомы 14 перемещается к 8-й хромосоме. Неактивный ген тус (протоонкоген), находившийся в том сегменте хромосомы 8, который попадает на хромосому 14, встраивается вслед за активными генами, кодирующими тяжелые цепи молекул иммуноглобулинов, и активируется.

Схема процесса активации тус-протоонкогена при транслокации в клетках лимфомы Беркитта. А. Сегмент 14-й хромосомы перед транслокацией, содержащий гены, кодирующие синтез иммуноглобулинов. Б. После транслокации первично неактивный ген тус оказывается под контролем энхансера, локализованного в области генов, кодирующих тяжелые цепи иммуноглобулина. В результате ген тус активируется (по R.K. Murray, et al, 1988).

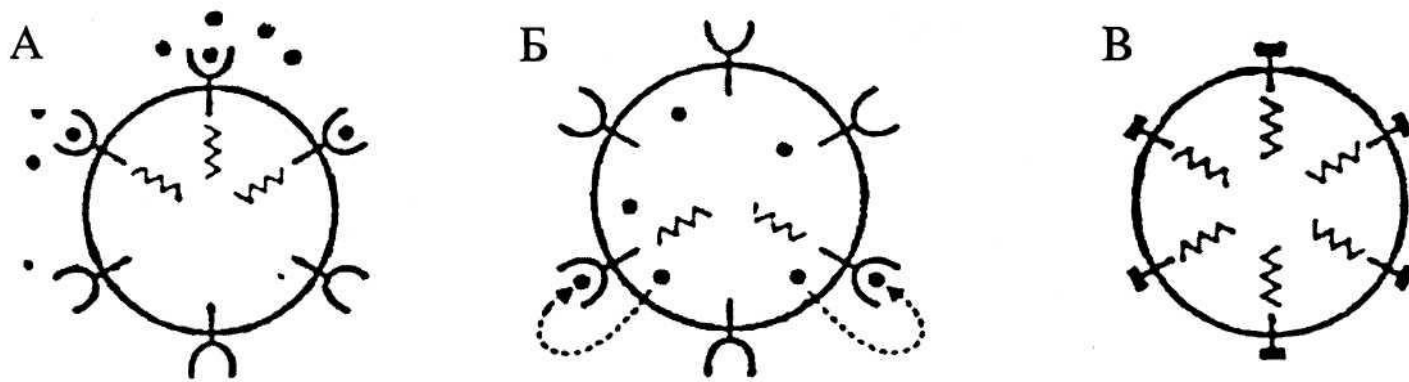
д) амплификация (умножение) протоонкогенов, обладающих в норме небольшой следовой активностью. Увеличение числа генов ведет к росту их общей активности, достаточной для инициации опухолевой трансформации. Известно, что в икринке шпорцевой лягушки содержится около 5 миллионов копий гена *тус*. После оплодотворения и последующего деления яйцеклетки число их прогрессивно уменьшается. В каждой клетке будущего головастика в эмбриональный период развития содержится уже по 20-50 копий *тус*-гена, обеспечивающих быстрое деление клеток и рост эмбриона. В клетках взрослой лягушки обнаруживаются лишь единичные гены *тус*, в то время как в раковых клетках той же лягушки число их вновь достигает 20-50.

е) трансдукция неактивных клеточных генов (протоонкогенов) в геном ретровируса (считают, что онкоген вируса клеточного происхождения) и последующее их возвращение в клетку животных или человека при их **инфицировании** (похищенный вирусом ген попадает в иной участок генома, что и обеспечивает активацию некогда «молчавшего» гена)

Механизмы действия онкогенов и их продуктов — онкобелков

1. Продукты онкогенов — онкобелки могут имитировать действие факторов роста, оказывая влияние на синтезирующие их клетки по аутокринному пути, в результате чего развивается синдром “самозатягивающейся петли” (рис. Б стр 87).
2. Онкобелки могут модифицировать рецепторы факторов роста, имитируя ситуацию, возникающую при взаимодействии рецептора с соответствующим фактором роста, не нуждаясь в его действии (рис. В стр 87).
3. Продукты онкогенов могут действовать на ключевые внутриклеточные процессы, участвующие в контроле роста клеток. В этой ситуации внешний стимул клетке не нужен. Так, продукт гена *src*, являющийся тирозинпротеинкиназой, может оказывать воздействие на митотическую активность клетки, влияя на фосфорилирование ключевых регуляторных белков. Аналогичный результат может обеспечить продукт гена *ras*, стимулирующий (опосредованно) активность аденилатциклазы.

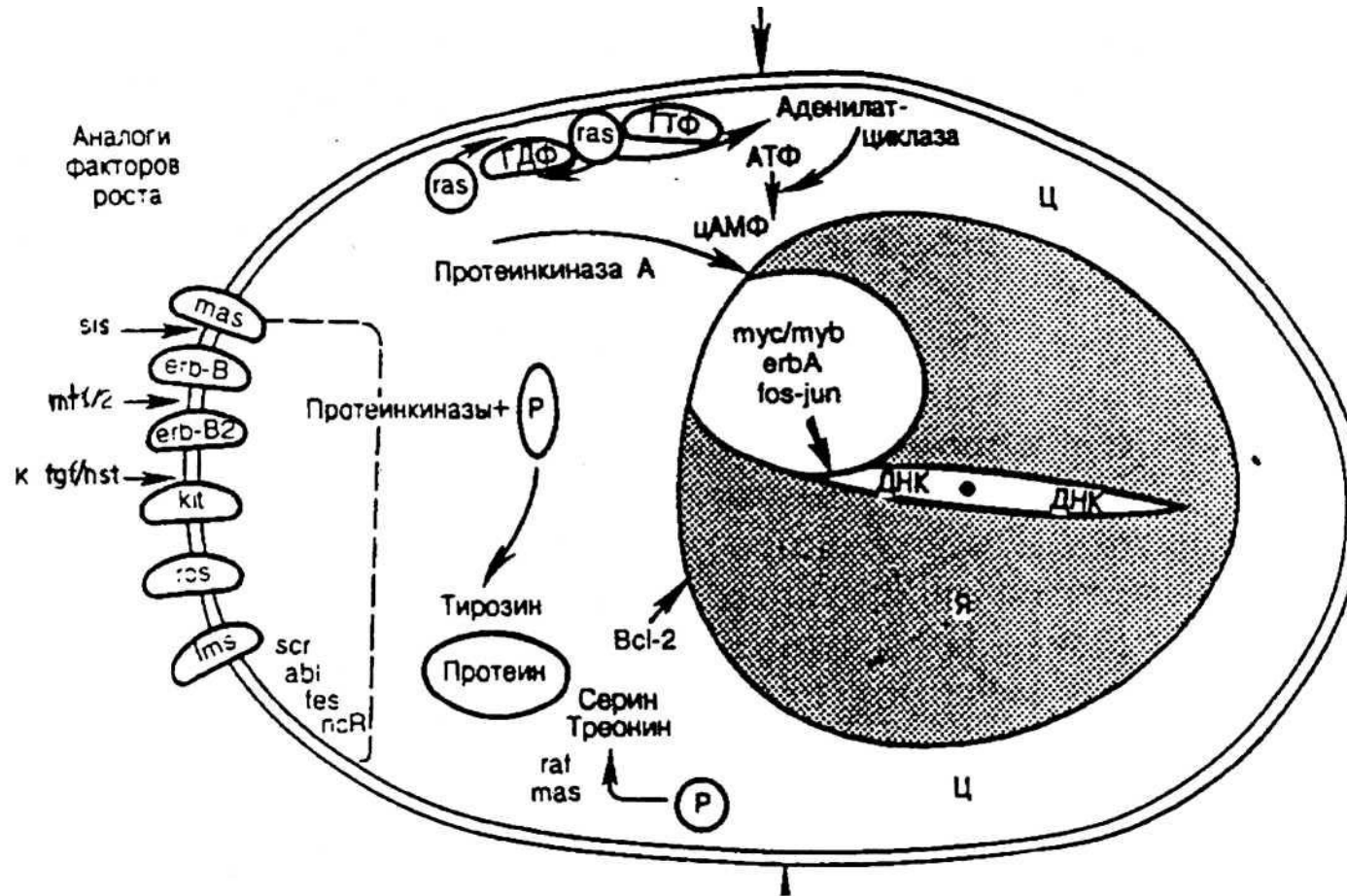
Схема механизмов митогенной стимуляции нормальных и трансформированных клеток



В норме (А). факторы роста (обозначены точками) включают рецепторы (дуги). Те посылают в клетку вторичные сигналы (зубчатые линии), периодически побуждающие клетку к делению.

При раке: (Б). Факторы роста могут в избытке выделяться из клетки, стимулируя ее рецепторы и вызывая безудержное деление (синдром "самозатягивающейся петли"); (В). Модифицированные в результате мутации протоонкогена рецепторы могут посылать вторичные сигналы постоянно, вызывая бесконтрольное деление клетки.

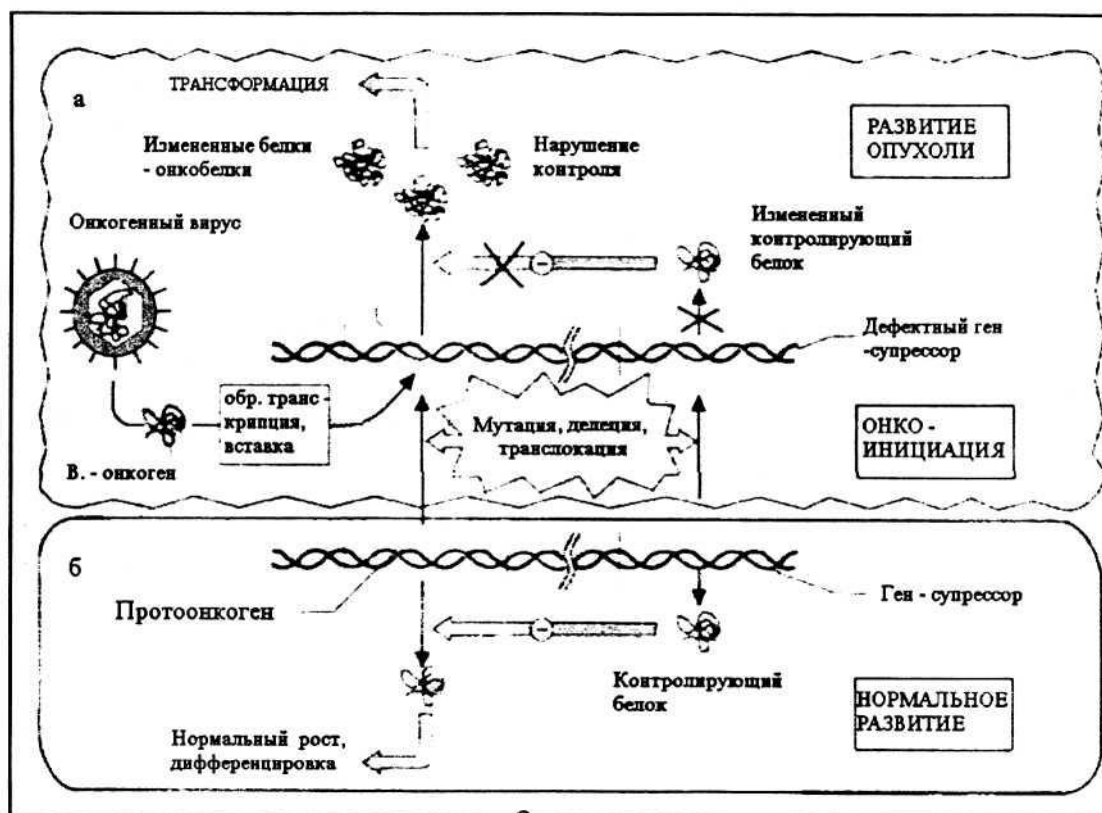
Участие онкобелков в метаболических цепочках, передающих митогенетические сигналы



Ц-цитоплазма, Я — ядро, ЦМ — цитоплазматическая мембрана.

Схема, иллюстрирующая биологическую роль онкогенов и генов-супрессоров в явлениях опухолевой трансформации:

а) взаимодействие указанных генов в ситуации, ведущей к трансформации нормальной клетки в опухолевую, и б) в нормальной клетке.



Взаимоотношения опухоли и организма

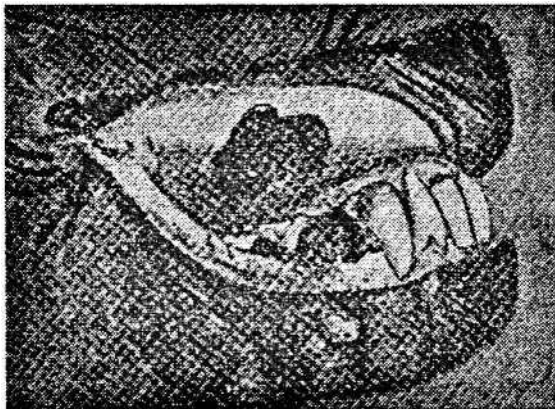
Нет сомнений в том, что существует теснейшая связь и взаимозависимость между развивающейся опухолью и целостным организмом. Да и сам факт возникновения или невозникновения опухоли во многом определяется состоянием организма и прежде всего состоянием его регуляторных систем.

1. Нервная система и развитие опухоли

Одним из путей взаимодействия между опухолью и организмом является нервно-рефлекторный механизм. Бластомогенные факторы являются “чрезвычайными раздражителями” и вызывают возникновение как защитно-физиологических, адаптационных, так и патологических реакций. В дальнейшем опухолевые клетки сами могут становиться источником раздражения, вызывающим рефлекторные реакции организма.

В опухолях и метастазах обнаружены нервные окончания. Они имеют примитивное строение и сопровождаются дегенеративными изменениями, которые обнаруживаются при опухолевом процессе не только в нервных образованиях злокачественных опухолей, но и в нервных элементах, удаленных от опухолей.

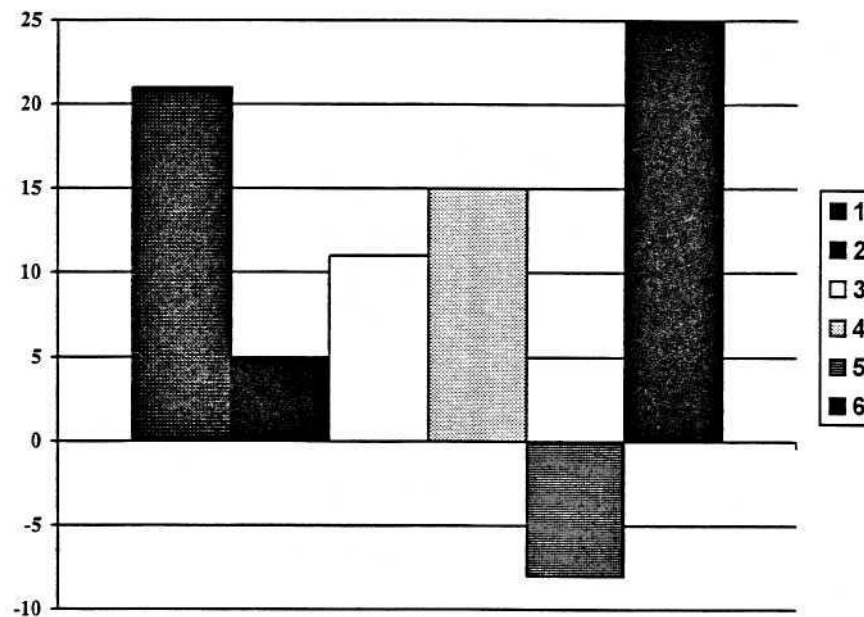
Влияние состояния высших отделов нервной системы на развитие опухолевого процесса



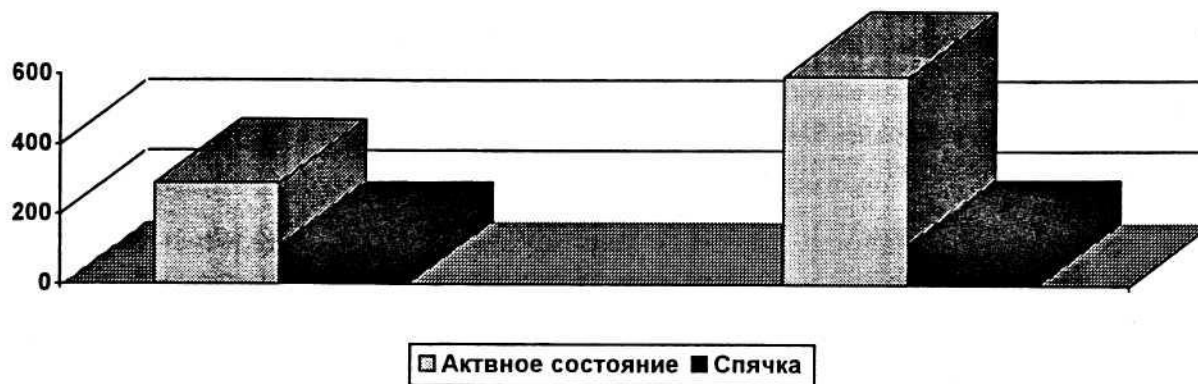
Образование папиллом слизистой рта у собаки после “шариковой операции”.

Изменение средней продолжительности жизни мышей с асцитной опухолью Эрлиха после введения психотропных препаратов (по К.П.Балицкому с соавт., 1983):

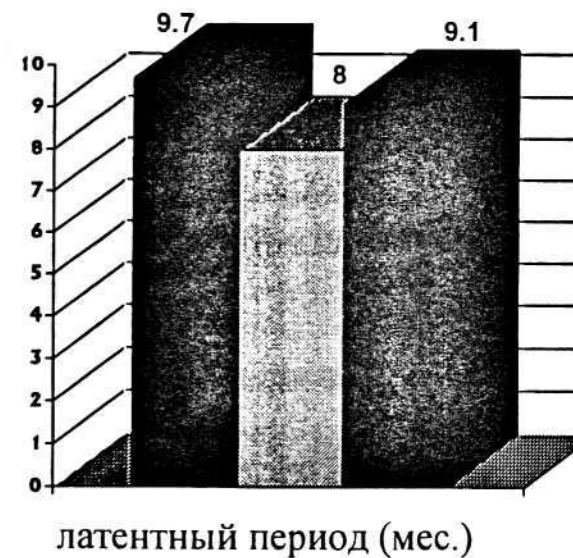
- 1 — сиднофен
- 2 — сиднокарб
- 3 — азафен
- 4 — пиразидол
- 5 — феназепам
- 6 — нитразепам



Изменение величины саркомы у сусликов в зависимости от состояния животных

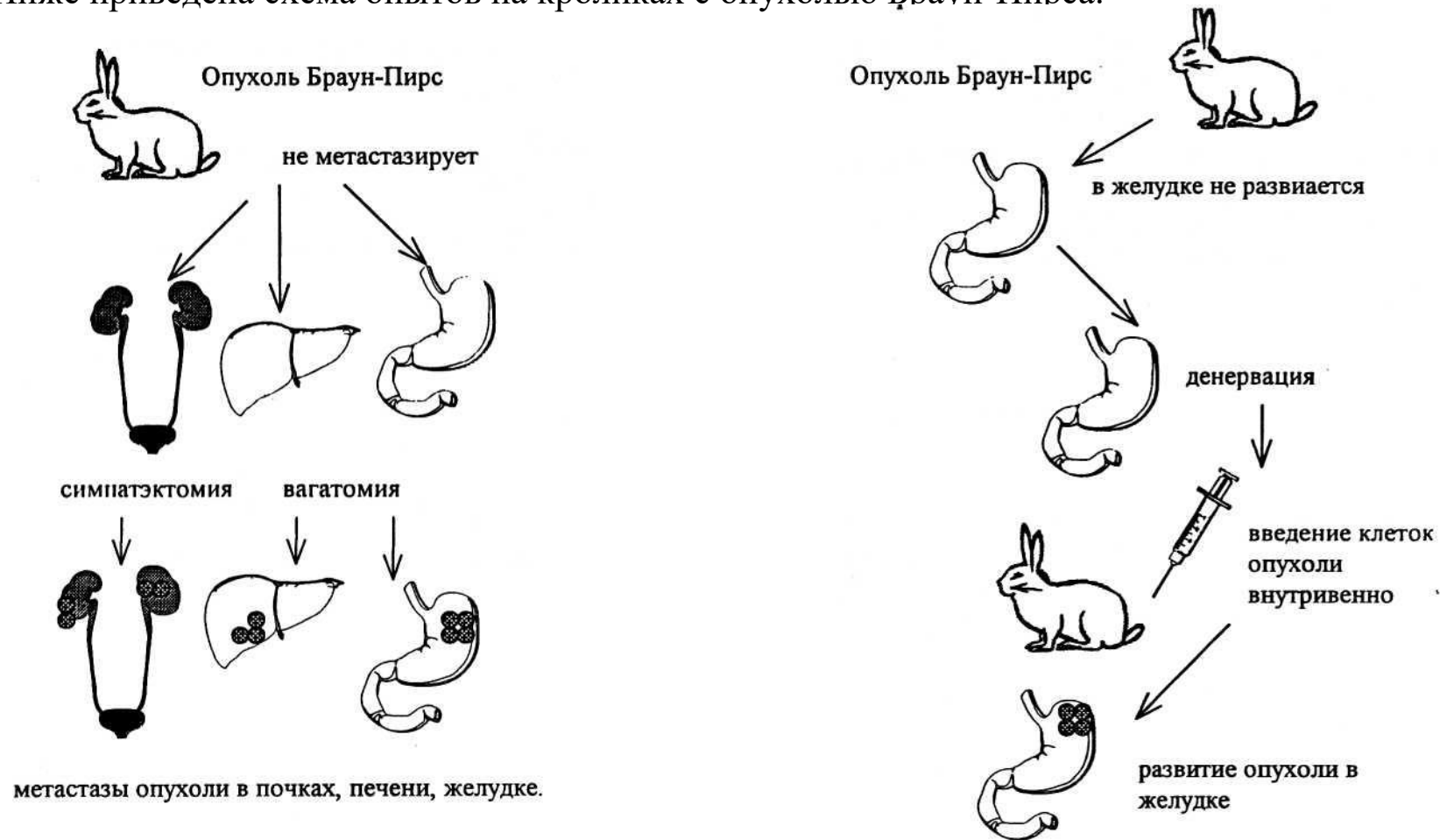


Показатели развития спонтанных опухолей молочной железы у мышей высокораковой линии СЗНА с различными типологическими особенностями нервной системы



Влияние состояния периферических отделов нервной системы на рост и развитие опухолей.

В эксперименте показано, что денервация органов и травма различных участков периферической нервной системы может усилить метастазирование и изменить его характер. Ниже приведена схема опытов на кроликах с опухолью Браун-Пирса.



2. Эндокринная система и развитие опухоли

По степени участия эндокринных факторов в бластомогенезе различают: **дисгормональные** опухоли и опухоли «**неэндокринного**» происхождения, в развитии которых нарушения гормонального баланса играют дополнительную роль.

Наиболее распространенные виды дисгормональных опухолей человека и животных — опухоли молочной железы, матки, предстательной железы, яичников, семенников.

Влияние изменений гормонального фона организма на развитие опухоли


1) Гиперэстрогенизация организма

Избыточный синтез ФСГ



Опухоли (часто рак) грудной железы, тела матки.

2) Постоянная активация гипоталамо-гипофизарной системы, сопряженная с функциональным напряжением всех звеньев эндокринной системы, обеспечивающих регуляцию синтеза половых гормонов

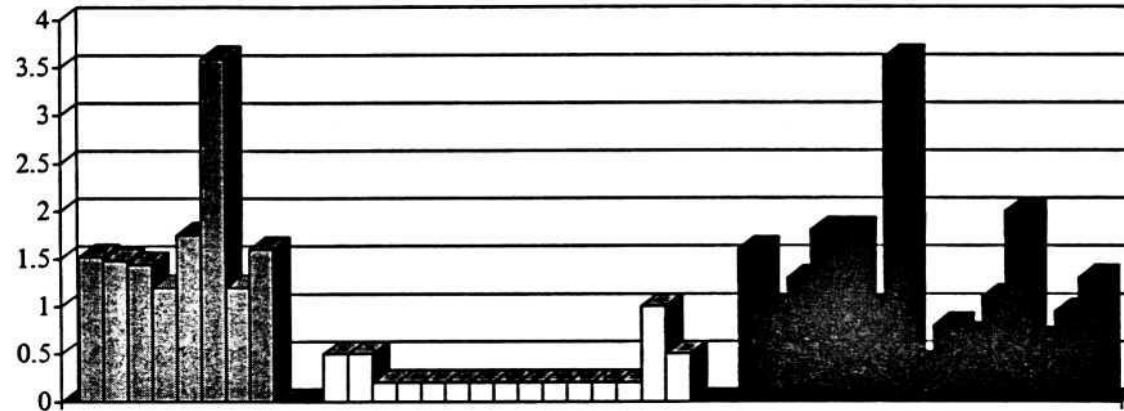


у мышей-самок
высокоракерной линии



у женщин в
климактерическом периоде

Изменения гормонального фона организма под влиянием растущей опухоли



Зависимость экскреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) от клинического состояния больных раком молочной железы в процессе лечения синэстролом.

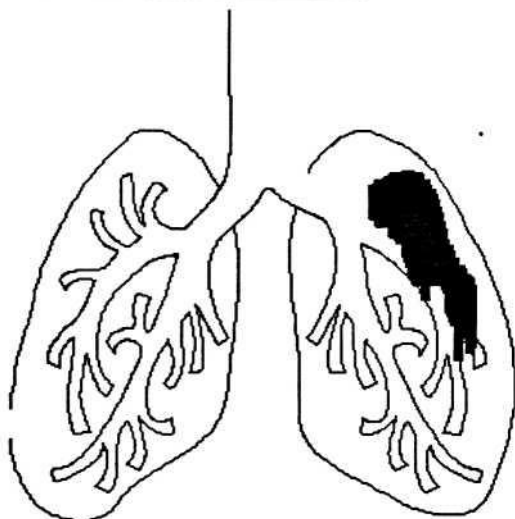
По оси ординат: ФСГ, выделяющийся с мочой за сутки в миллиграммах.
Столбики: серые — до лечения, светлые — ремиссия, черные — рецидив.

Для опухолевого организма (человека и животных) типичны следующие гормональные сдвиги: повышение уровня в крови катехоламинов, глюкокортикоидов, глюкагона, СТГ, АКТГ, гипофункция инсулярного аппарата, понижение толерантности к глюкозе, явление скрытого диабета, иногда синдром Кушинга и др.

Для многих опухолей характерен эктопический синтез гормонов:

<u>Вид опухоли</u>	Характер нередко синтезируемых гормонов
Разновидности бронхогенного рака	АКТГ
Хорионэпителиома	Тиреотропный гормон
Опухоли щитовидной железы	АКТГ
Опухоль из островков Лангерганса	До 7 различных гормонов

РАК ЛЕГКОГО



СИНТЕЗИРУЕТСЯ АКТГ

ГЕПАТОМА

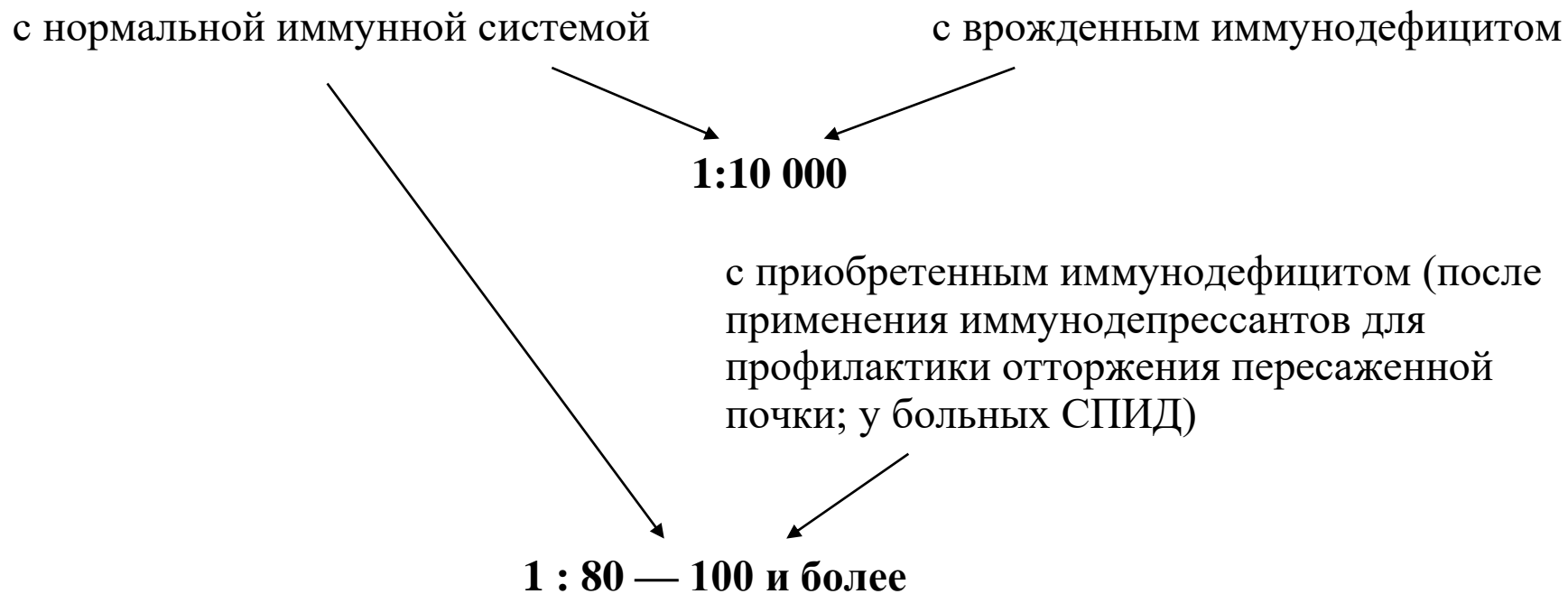


СИНТЕЗИРУЕТСЯ АФП (ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ БЕЛОК ПЕЧЕНИ α -ФЕТОПРОТЕИН)

3. Иммунная система и развитие опухоли

Факты в пользу защитной роли иммунных реакций от опухолевой болезни:

а) частота развития опухолей у людей



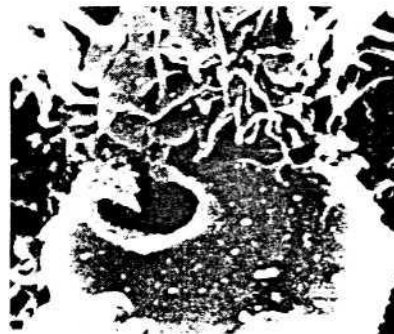
б) в ответ на появление в организме опухолевых клеток формируются реакции клеточного и гуморального иммунитета

Первая линия защиты организма от опухоли обеспечивается естественными киллерами — ЕК, которые “узнают” трансформированную клетку без предварительной сенсibilизации, прочно к ней прикрепляются своими псевдоподиями, выделяют на ее поверхность смертоносный белок — перфорин, образующий поры в клетке-мишени и губят ее.

Данные сканирующей электронной микроскопии.



а) ЕК (вверху) прочно связан с клеткой-мишенью своими псевдоподиями

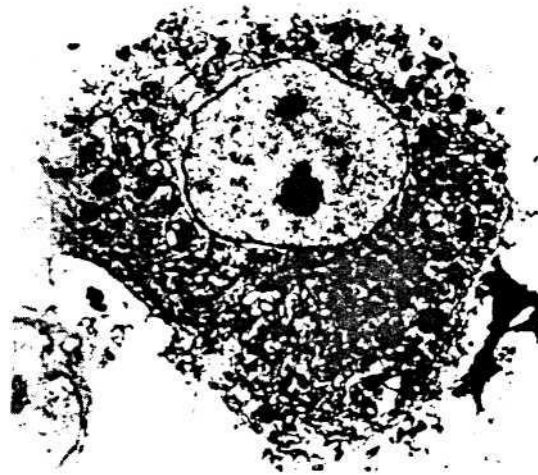


б) Клетка-мишень повреждена: белок, выделяемый ЕК образовал в ее мембране дыры; входящая внутрь клетки вода раздула клетку, и та, потеряв большинство своих микроворсинок, лопнула.

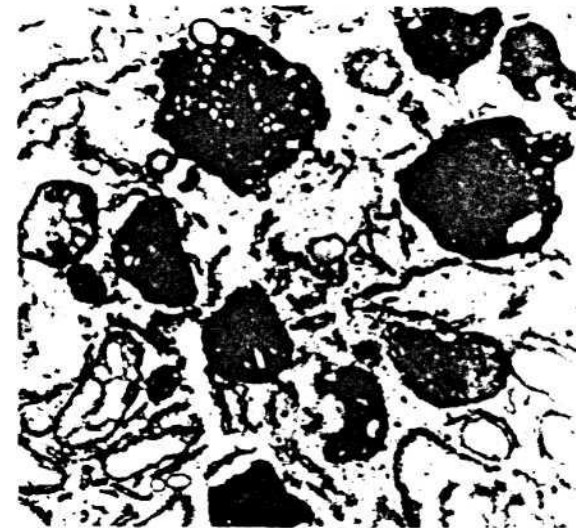


в) Через несколько минут от опухолевой клетки остались лишь отдельные фрагменты: она полностью разрушена.

Цитотоксическая клетка — ЕК в культуре: темные гранулы в ее цитоплазме имеют электронноплотную наружную мембрану, их аморфное содержимое включает смертоносный белок — перфорин.

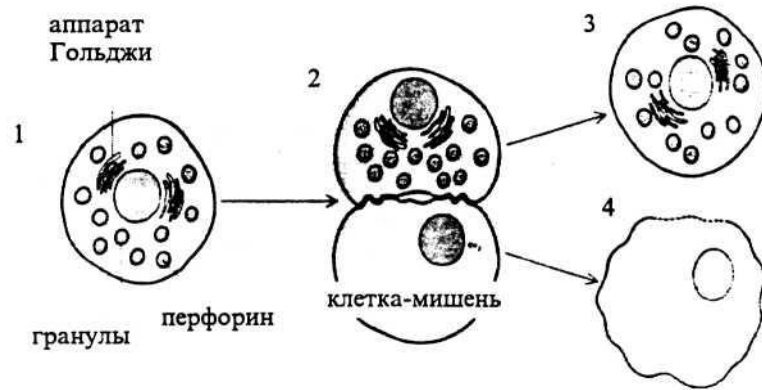


ув. × 1400

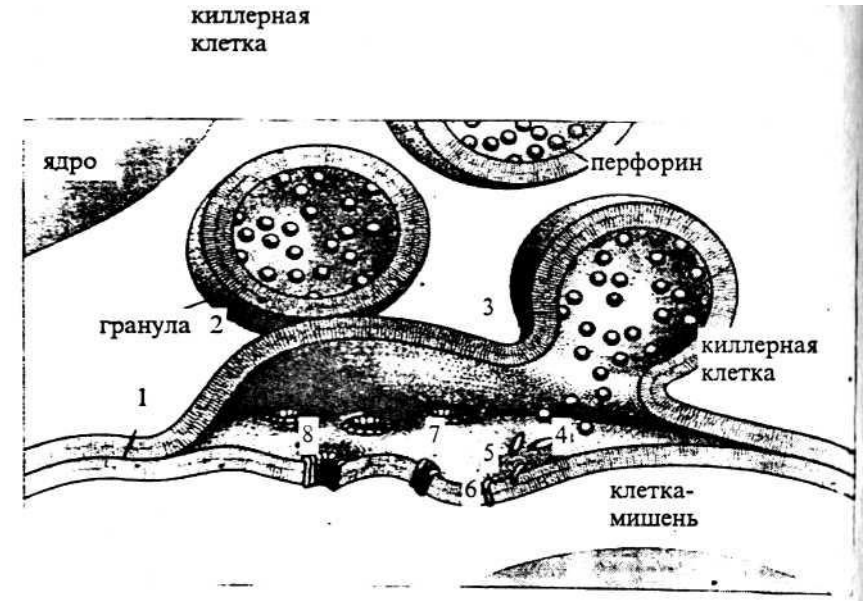


ув. × 7600

Процесс “убийства” клетки-мишени ЕК-лимфоцитом



начинается с того, что ЕК (1) распознает клетку-мишень и прикрепляется к ней (2). После этого внутриклеточные гранулы и стопки аппарата Гольджи, из которых образуются гранулы, переориентируются в направлении ОК, белок-перфорин повреждает опухолевую клетку. Применив свое оружие ЕК отсоединяется от клетки-мишени и готов к новой атаке (3). Поврежденная клетка-мишень погибает через несколько минут (4).

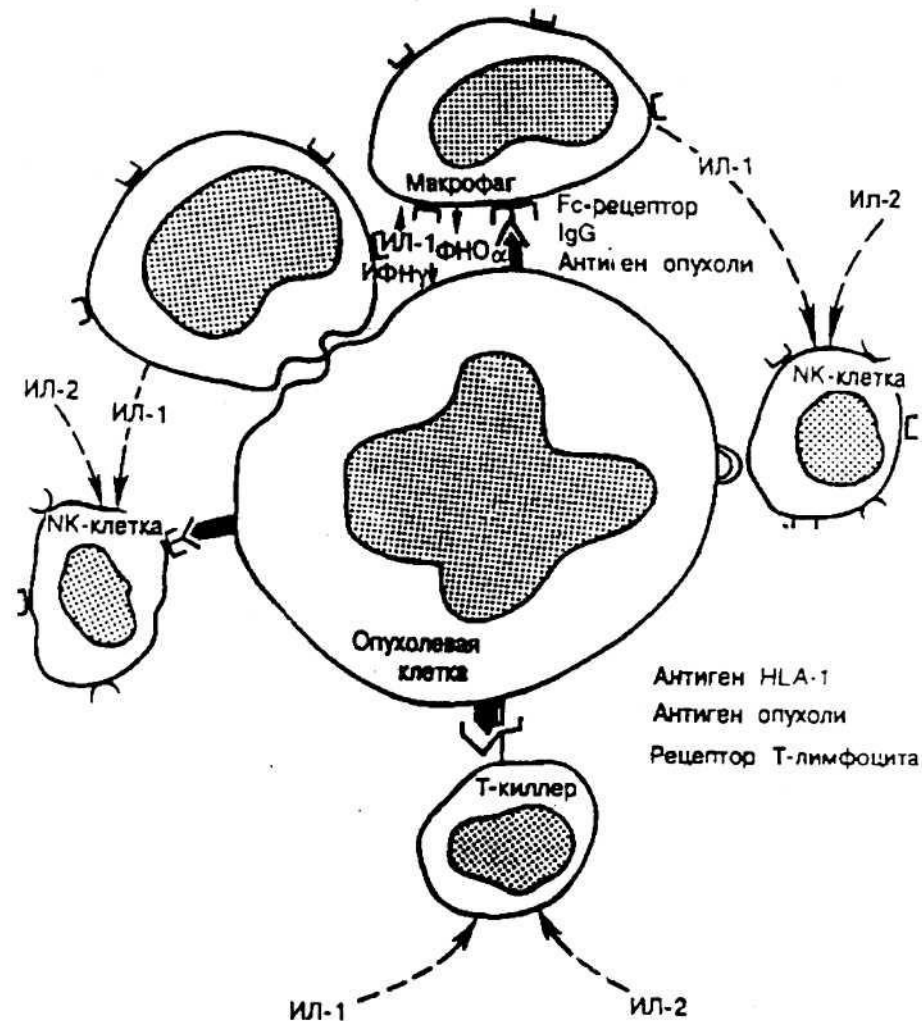


после связывания рецепторов ЕК с клеткой-мишенью (1) активируется экзоцитоз — слияние гранул с клеточной мембраной и опорожнение их содержимого 1 наружу (2,3), в результате чего перфорин оказывается в пространстве между клетками. Присутствующие там ионы Ca^{2+} вызывают изменения конформации молекул перфорина (4), после чего они связываются с мембраной клетки-мишени (5) и встраиваются в нее (6). В мембране эти молекулы полимеризируются (7) и формируют поры, которые пропускают воду, соли, и клетка погибает.

Второй эшелон защиты от опухоли осуществляется макрофагами и сенсibiliзированными Т-киллерами, действующими подобно ЕК.

Макрофаг способен оказывать цитотоксическое действие на ОК как непосредственно при прямом контакте с ней с помощью секретируемых им факторов некроза опухолей (ФНО), интерферона, лизосомных ферментов и др., так и опосредованно — путем активации Т-киллеров, НК — клеток, секреции цитокинов.

Схема противоопухолевых иммунных реакций (по Cortan R.S et al.)



Супрессия иммунного ответа при раке

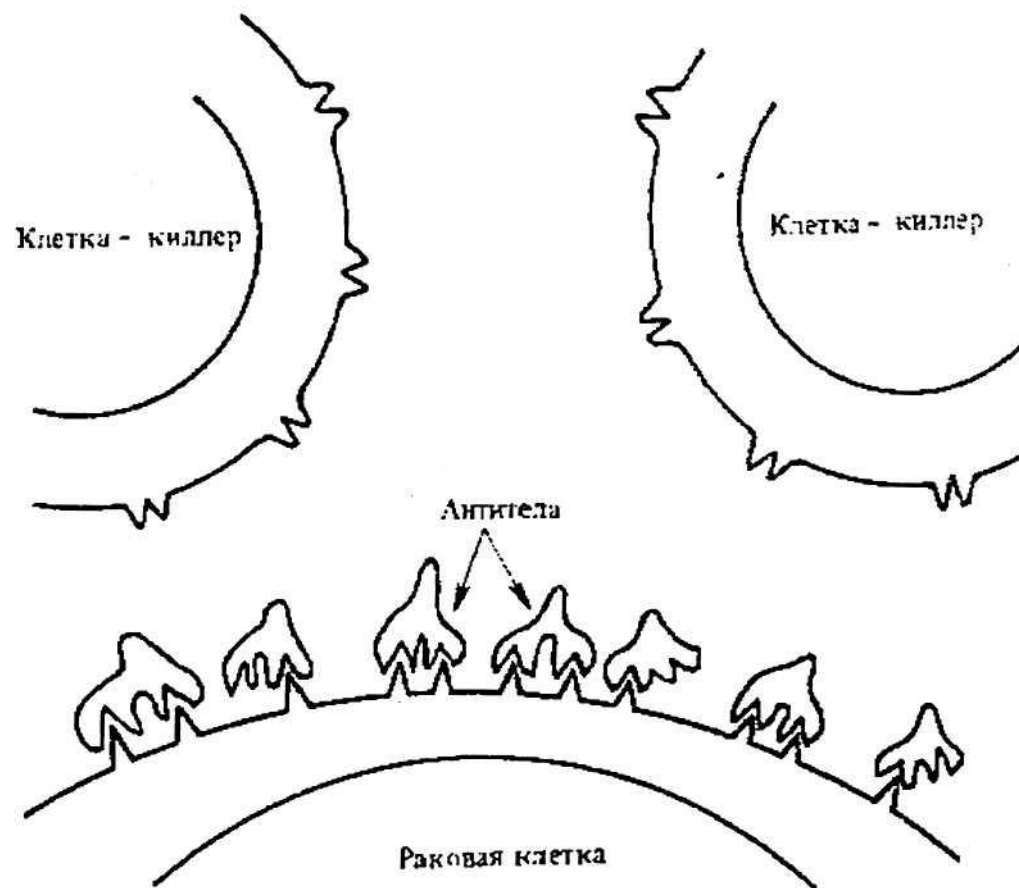
В отличие от инфекционных заболеваний, при которых иммунная реакция организма завершается иммуносупрессией, при злокачественных новообразованиях иммунный ответ с нее начинается.

Рак "дезориентирует" иммунитет, заставляет его "промахиваться", "не попадать в цель" (В.И.Говалло).

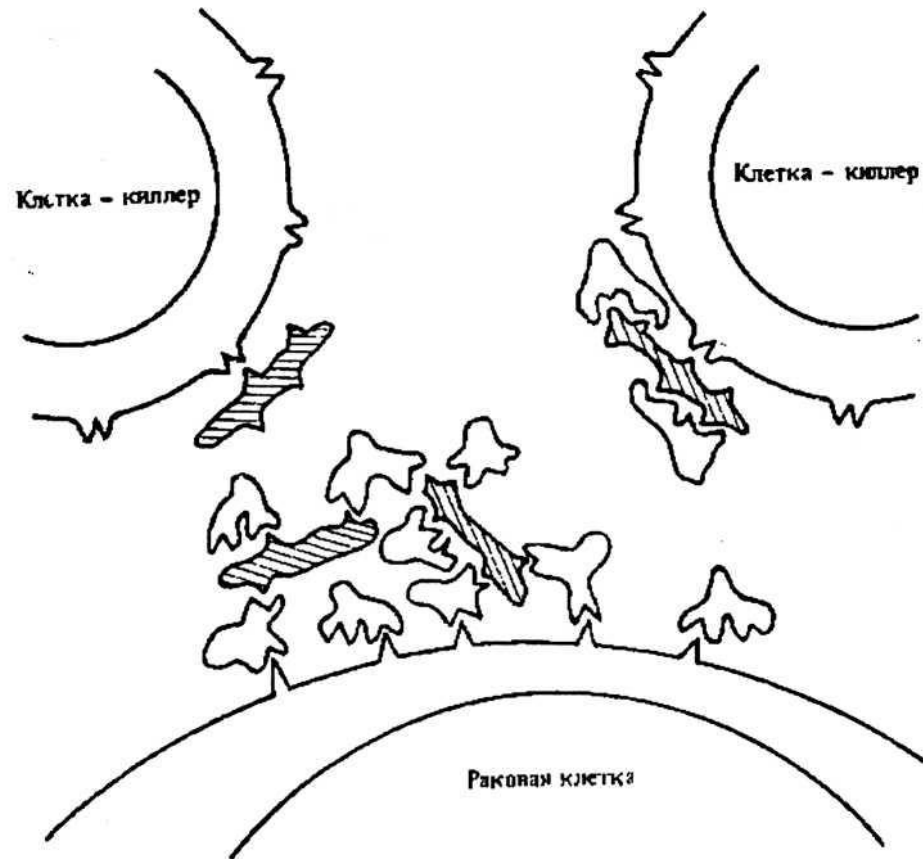
Предположительные варианты супрессорного влияния злокачественных опухолей:

- * активированный протоонкоген (онкоген) кодирует синтез особого белка — растворимого супрессорного фактора;
- * продукты опухоли конкурентно блокируют рецепторы ЕК и Т-киллеров;
- * эмбрионализация опухолевых клеток, сопровождающаяся в частности синтезом эмбриональных антигенов (α -фетопротеина, эмбрионального преальбумина, хорионического гонадотропина — гормона беременности) инициирует реакцию супрессорных лимфоцитов;
- * подобно макрофагам-супрессорам клетки рака являются продуцентами простагландина E_2 , подавляющего иммунитет;
- * угнетающее влияние на систему иммунитета оказывает избыточный синтез глюкокортикоидов в результате "гипогликемического давления" опухоли;
- * маскировка опухоли антителами и растворимыми опухолевыми антигенами и др.

Блокада функции эффекторных клеток (киллеров) конкурирующими антителами, направленными против тех же антигенов клеток-мишеней, которые распознаются клетками-киллерами (по И.Л.Вейсману с соавт., 1983).

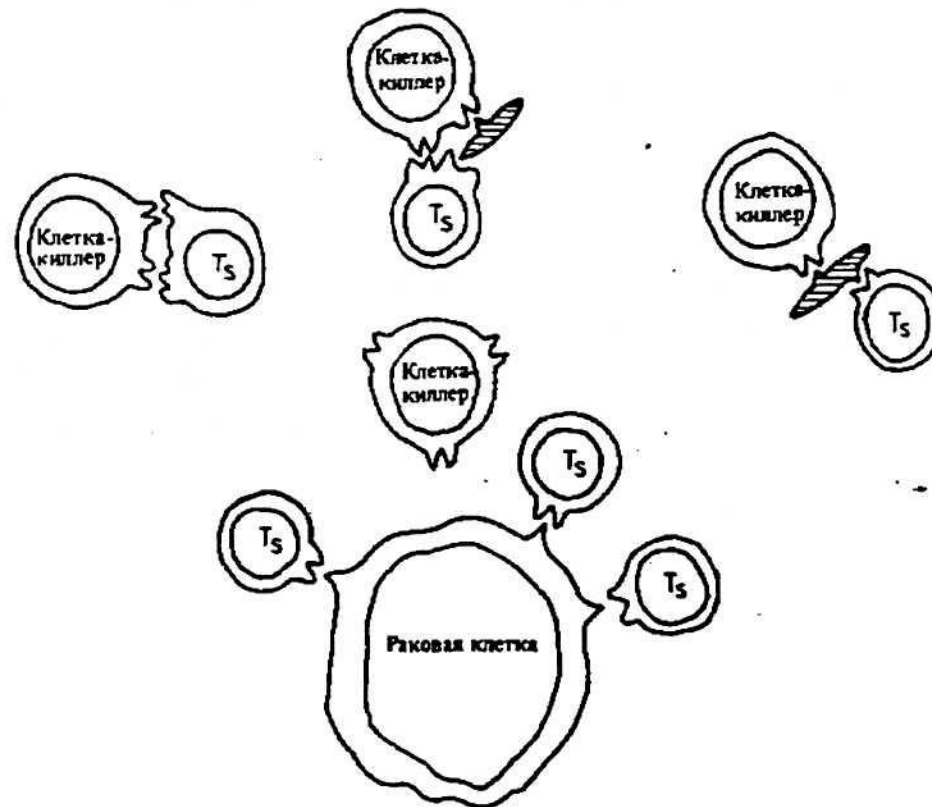


Две модели действия блокирующего фактора. Антиген (заштрихован) или комплекс антиген-антитело образуют решетки — двойной барьер, которые маскируют антигенные детерминанты клеток-мишеней и (или) рецепторы клеток-киллеров (по И.Л.Вейсману с соавт., 1983).



Возможные способы подавления иммунитета супрессорными Т-клетками

T_s-клетки могут воздействовать на Тс-клетки благодаря наличию рецептора, специфичного или к идиотипу Тс-клетки, или к комбинации антигена с Тс-идиотипом, или только к антигену. Т_s-клетки могут оказывать супрессорное действие путем прямого воздействия на опухолевые клетки мишени, что свидетельствует о наличии у них специфичных рецепторов к опухолевым антигенам (по И.Л.Вейсману с соавт., 1983).



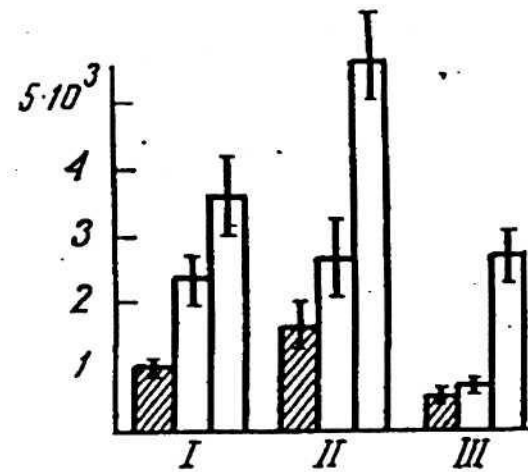
4. Системное действие опухоли на организм

Опухоль — не изолированный местный процесс. Она затрагивает многие стороны деятельности организма.

Губительное влияние злокачественной опухоли проявляется в двух взаимосвязанных формах:

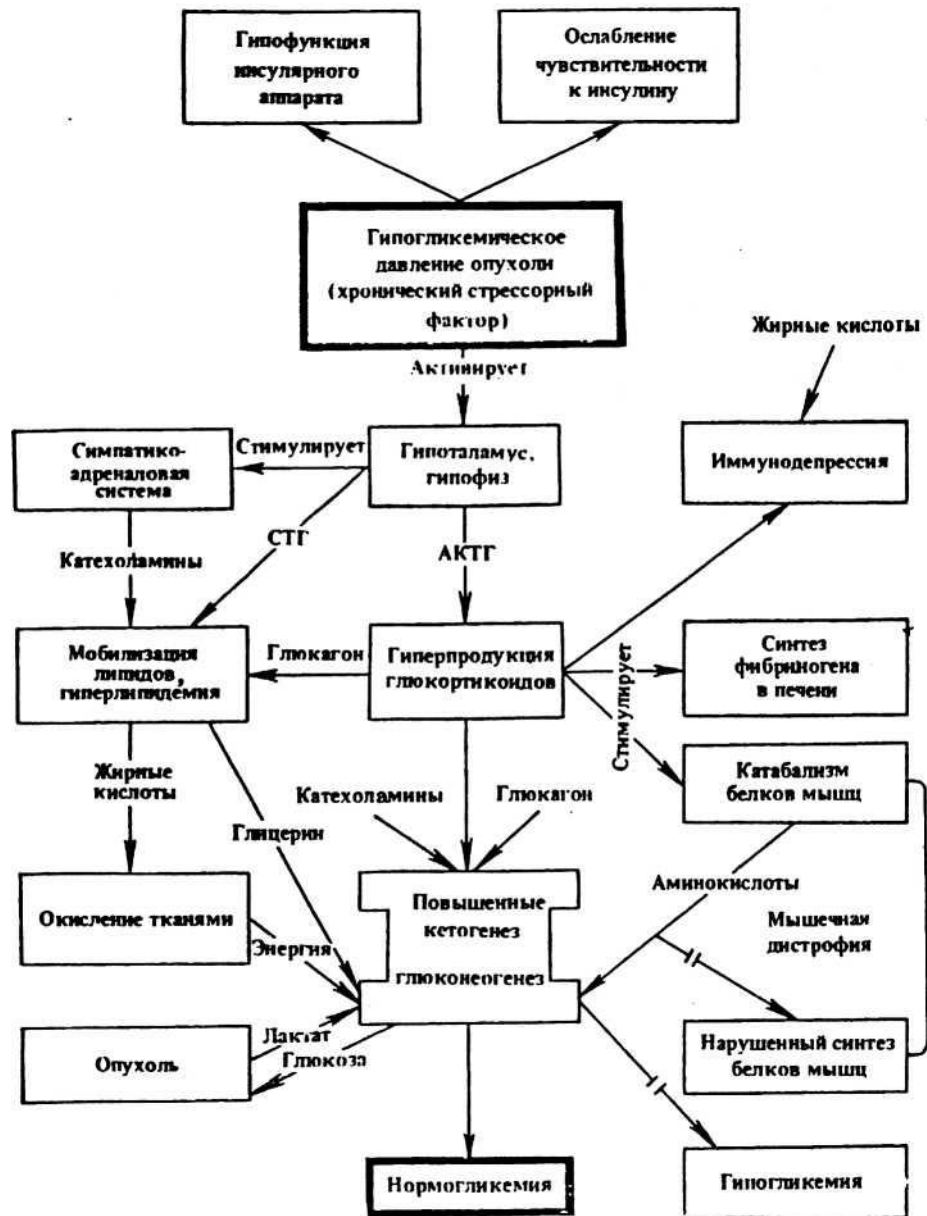
- а) **неспецифической** - успешной конкуренции с тканями, не пораженными неоплазмой, за жизненно важные метаболиты (глюкозу, аминокислоты, предшественники нуклеиновых кислот, витамины, железо и др.). Опухоль является "ловушкой" глюкозы, азотистых соединений, токоферола и др., вызывая каскад явлений, завершающихся гибелью организма;
- б) **специфической** - перепрограммирование генетического аппарата тканей, вызывающем их деспециализацию, изменения метаболизма, активности ферментов и пр. в направлении отдаленно уподобляющем их самой опухоли.

Нарастающие явления глюконеогенеза в ответ на "гипогликемическое давление" опухоли (гепатомы 22а Гельштейн)



Заштрихованные столбики — контроль, светлые — опыт соответственно через 10 и 20 дней после перевивки опухоли I — кровь; II — печень; III — почки

Общая схема взаимосвязей расстройств гомеостаза в опухолевом организме (по В.С. Шапоту, 1983)

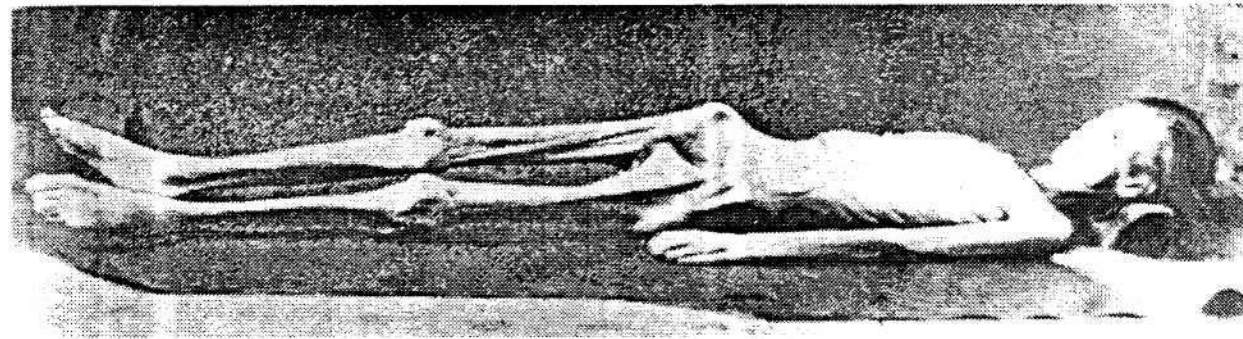


Доля (в % нормы) полирибосом, синтезирующих сывороточный альбумин из печени контрольных крыс с различными видами и локализацией опухолей



Проявления
неспецифической
компоненты системного
действия опухоли на
организм

Крайним выражением системного действия опухоли на организм является кахексия



Раковая кахексия. Рак матки у женщины 28 лет.

Основные патогенетические слагаемые раковой кахексии:

- нарастающая дистрофия тканей как результат усиленного поглощения глюкозы опухолью и ограниченных возможностей синтезировать собственные белки и липиды вследствие резкой интенсификации процессов глюконеогенеза в ответ на "гипогликемическое давление" опухоли;
- дефицит в тканях азотистых соединений, предшественников нуклеиновых кислот, и других из-за резкой выраженности синтетических процессов в опухоли и связанной с этим высокой ее потребностью в пластическом материале;

- расстройства энергетического гомеостаза — энергетический дефицит;
- усиленный распад белков, обусловленный избыточным выходом в цитозоль клеток органов и тканей протеолитических ферментов лизосом из-за повреждающего действия на мембраны последних нарастающих количеств перекисей липидов (высокая активность перекисного окисления липидов обуславливается повышенным использованием опухолью в ущерб другим тканям мощного оксиданта α -токоферола);
- постоянное снижение компетентности органов и тканей, непосредственно не пораженных опухолевым процессом, к нейроэндокринным регуляторным влияниям целостного организма.

Результат корригирующих воздействий на рост и развитие опухолей

1. Влияние на опухолевые клетки и опухолевый рост факторов эмбриогенеза

Исходные посылки:

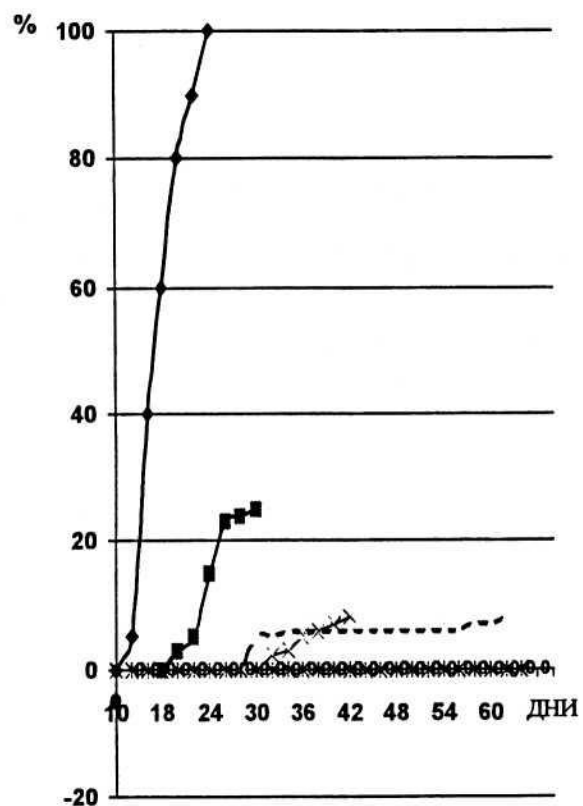
Опухолевая клетка, утратив в процессе опухолевой трансформации компетентность к высшим нейро-гуморальным регуляторным влияниям целостного организма (относительная автономность и нерегулируемость роста опухоли), отличаясь выраженными признаками эмбриолизации (разносторонние проявления анаплазии), возможно, сохраняет или приобретает чувствительность к более ранним - эмбриональным - интегративным влияниям, то есть может быть уязвимой к действию факторов эмбриогенеза.

Многолетние и многоплановые исследования кафедры патофизиологии МГМИ, начало которым было положено **чл.-корр. АН БССР, профессором Бронвицким А.Ю.**, постулировавшим это положение, подтвердили его правомерность.

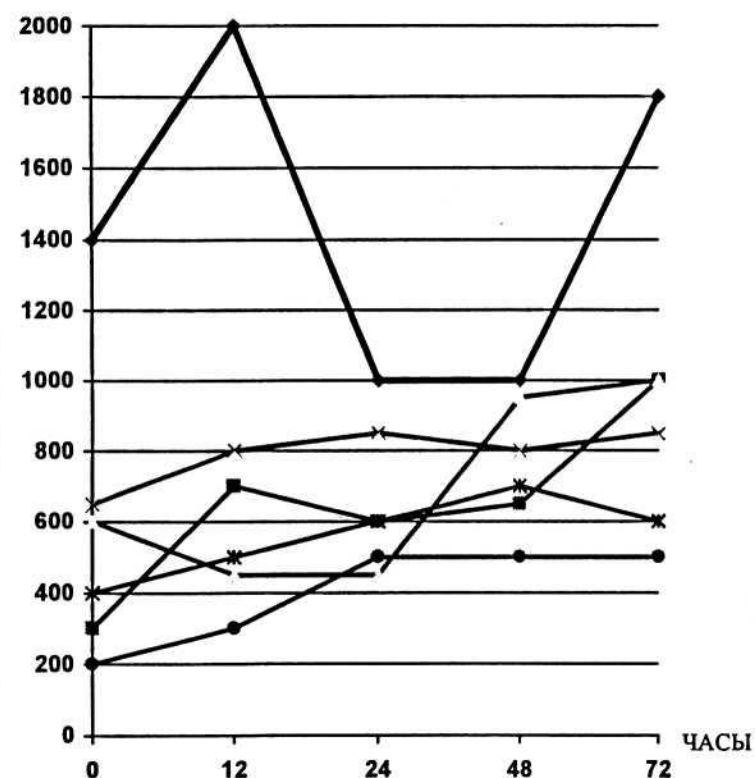
Установлено:

1. Ряд факторов эмбриогенеза (эмбриональные гистоны, эмбриональные РНК, антитела к эмбриональным тканям) обладают выраженной антибластомной и антибластомогенной активностью.
2. Степень противоопухолевой активности факторов эмбриогенеза определяется стадией развития эмбрионов, послуживших материалом для их выделения.

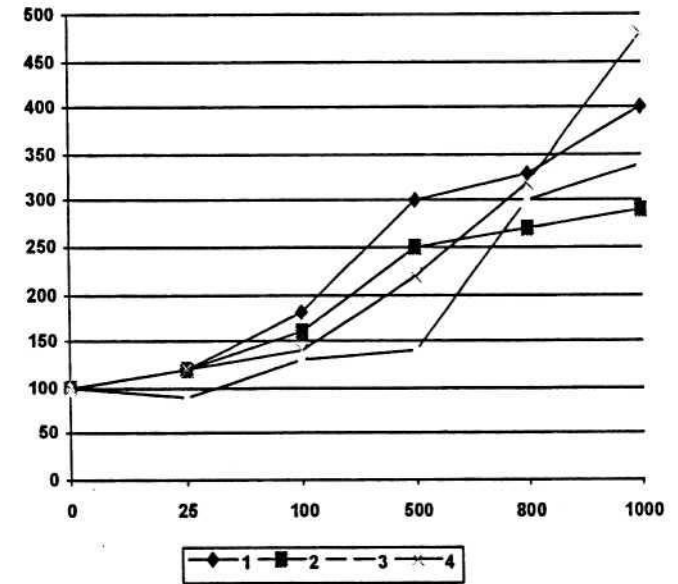
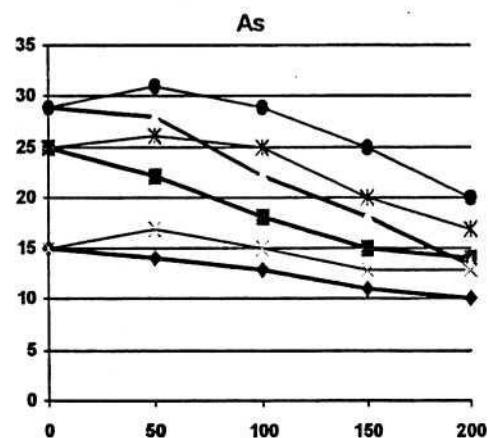
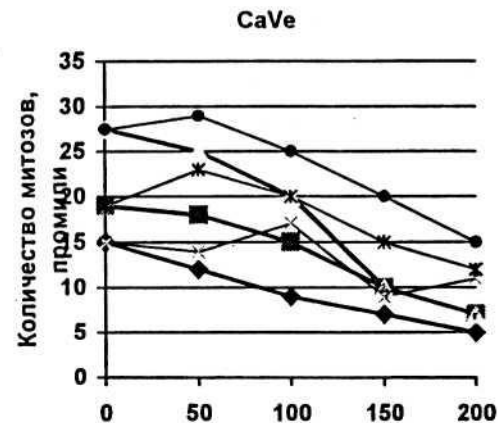
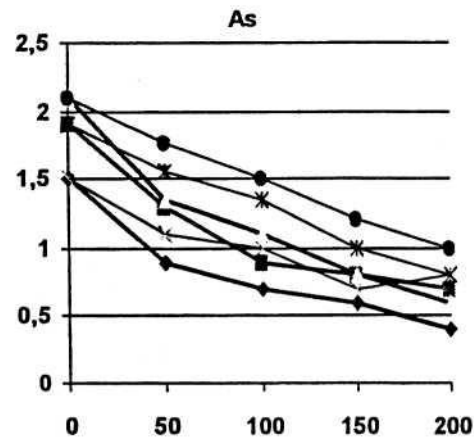
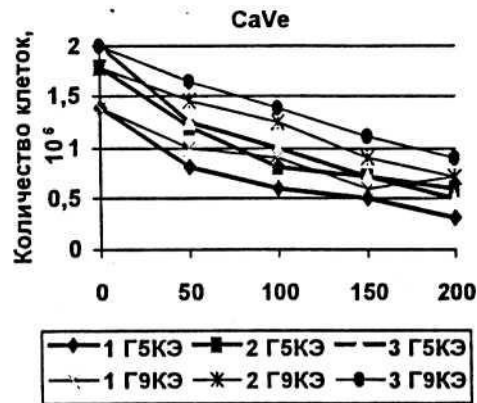
Эффект действия эмбриональных гистонов



Динамика гибели мышей от развившихся опухолей после внутрибрюшинного введения клеток АГ22а- СЗН, обработанных эмбриональными гистонами из 5-, 7-, 9-, 13-дневных куриных эмбрионов (И.Г.Дадьков, 1974).



Динамика изменений общего синтеза ДНК в клетках АГ22а под влиянием эмбриональных гистонов (В.Ю.Перетяtko, 1985).

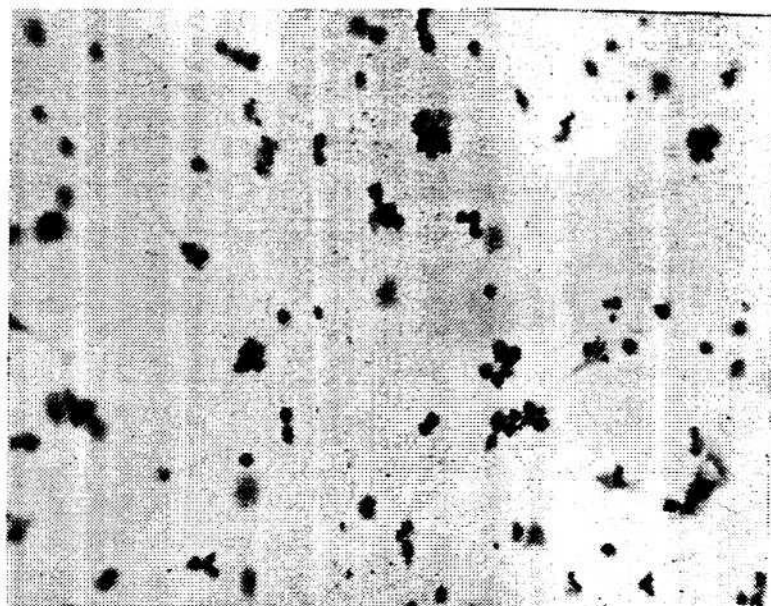


Влияние гистонов на проницаемость лизосомальных мембран (уровень свободной активности - СА - кислой рибонуклеазы). По оси ординат - уровень СА в процентах к контролю, принятому за 100%. 1 - гистоны 5-дневных эмбрионов, 2 - гистоны 9-дневных эмбрионов, 3 - гистоны тимуса теленка, 4 - гистоны печени мышей (Пенкратова Н.Н., Рисин С.А., 1985).

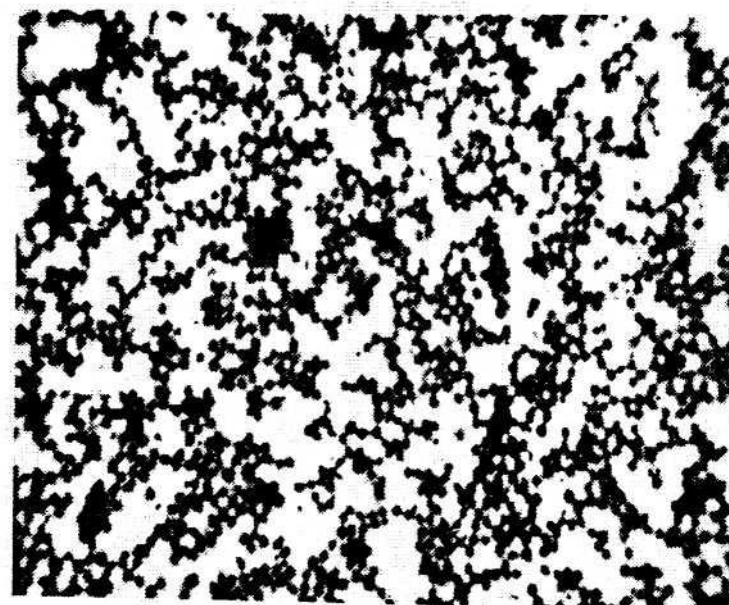
Динамика роста линий клеток CaVe (рака желудка) и As (ангиосаркомы), культивируемых в присутствии гистонов 5- и 9-дневных куриных эмбрионов. Сутки культивирования: 1 - первые, 2 - вторые, 3 - третьи (Ершова-Павлова А. А., 1982)

Эффект действия эмбриональных РНК

А



Б

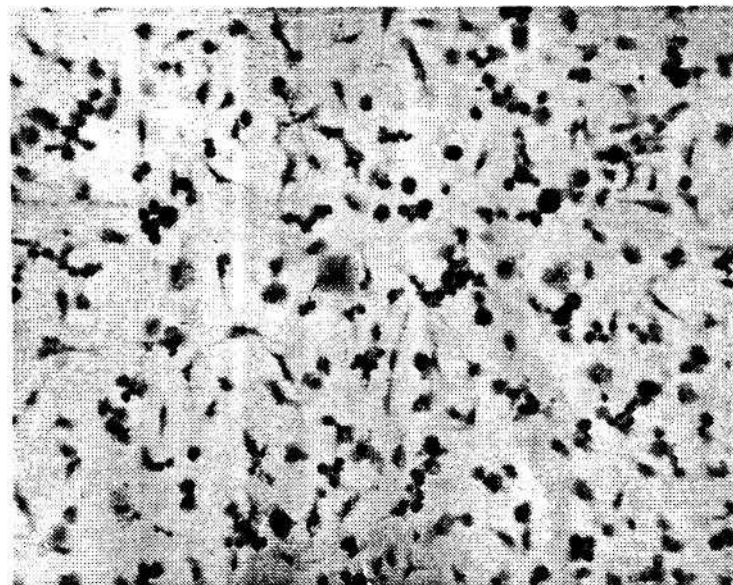


Культура клеток асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) без (А) и после (Б) инкубации с РНК 7-суточных куриных эмбрионов. Под влиянием последних значительно возросло количество осевших клеток (увеличение процессов адгезии, резко нарушенных в клетках АКЭ), образование крупных клеточных ассоциаций, железистоподобных структур, расцениваемых как признаки повышения уровня дифференцировки (Перетяtko В.Ю., 1975).

А

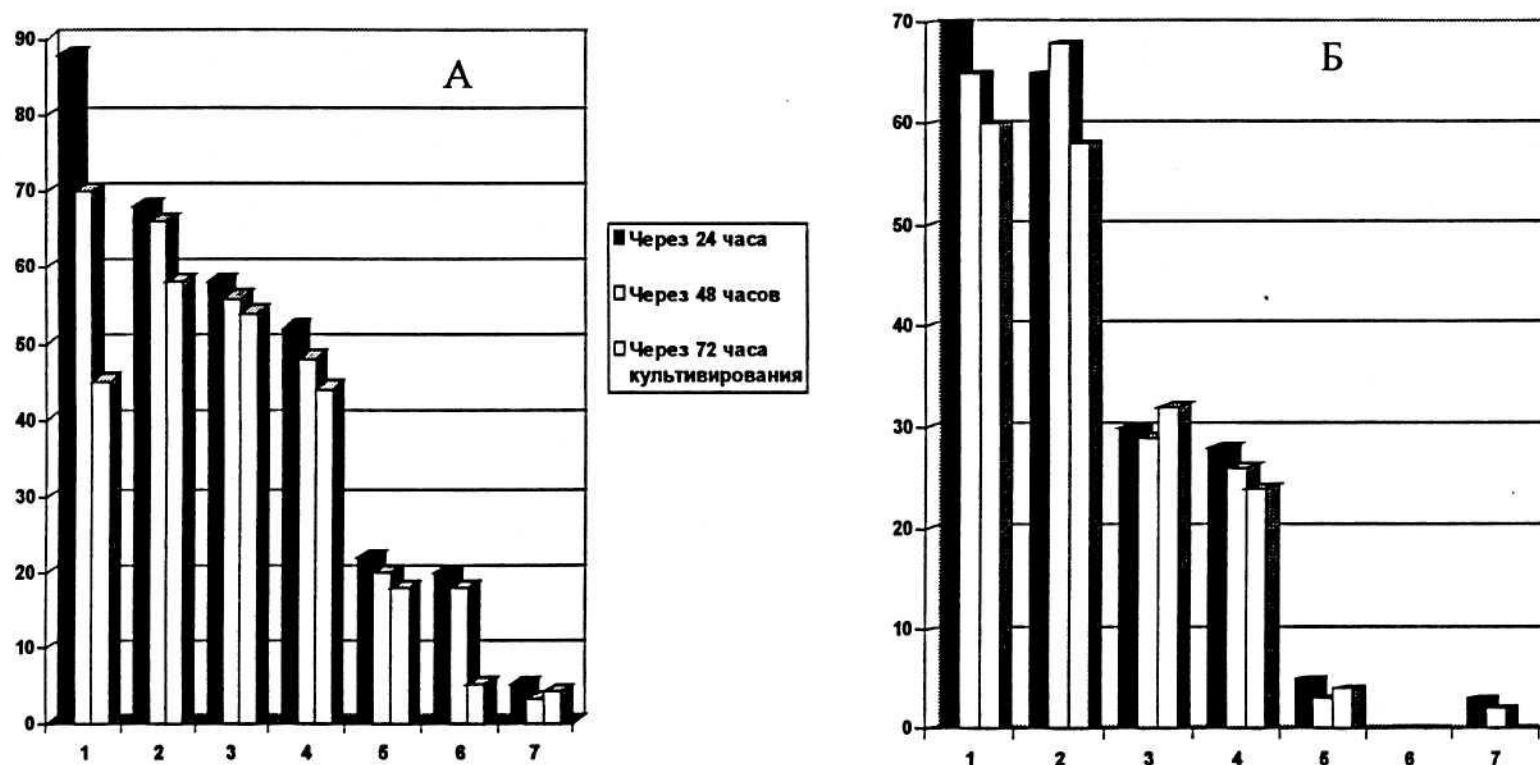


Б



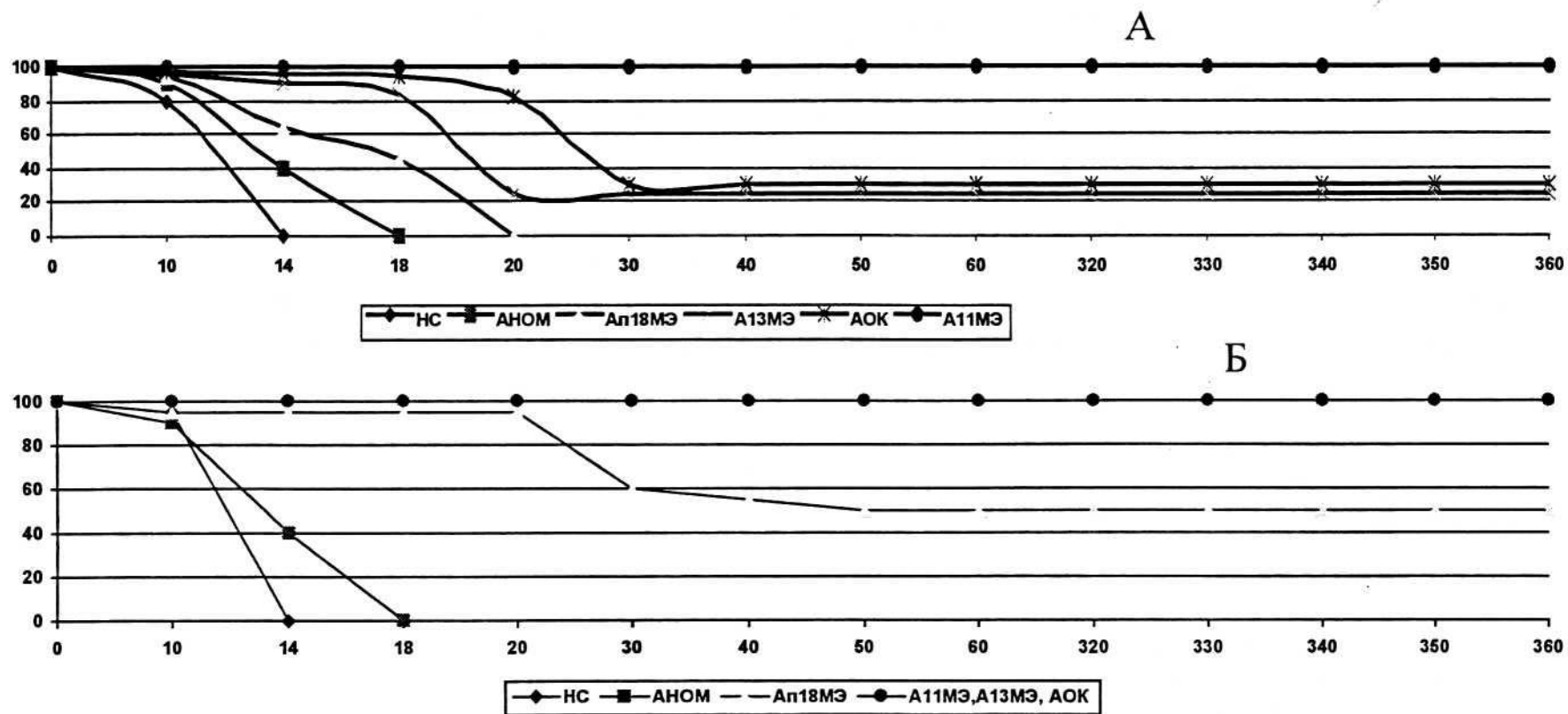
Формирование кольцевидных железистоподобных структур (А) и появление значительного числа отростчатых фибробластоподобных клеток (Б) в культуре клеток АКЭ после обработки последних РНК 7-дневных куриных эмбрионов (Перетяцько В.Ю. и др., 1975).

Эффект действия антител к эмбриональным (сингенным и ксеногенным) тканям



Изменение количества жизнеспособных клеток АГ22а-СЗН в процессе культивирования после инкубации с антисыворотками к опухолевым клеткам (АОК), эмбриональным и дефинитивным тканям кур (А), мышей (Б). (Лемешонок Л.С., 1980).

Диаграмма А: 1 - ФС, 2 - НС, 3 - АКП, 4 - АпПКЭ, 5 - А7КЭ, 6 - А5КЭ, 7 - АОК; диаграмма Б: 1 - НС, 2 - АПМ, 3 - АНОМ, 4 - Ал18МЭ, 5 - А13МЭ, 6 - А11МЭ, 7 - А9МЭ.



Динамика гибели мышей от опухолей, развившихся после внутрибрюшинного введения клеток АГ22а-СЗН, инкубированных с антисыворотками, неистощенными (А) и истощенными (Б) клетками дефинитивных тканей.

НС - контроль с неиммунной кроличьей сывороткой (Лемешонок Л.С, 1980).

2. Влияние на развитие и исход опухолевой болезни энтеросорбции

Исходная посылка:

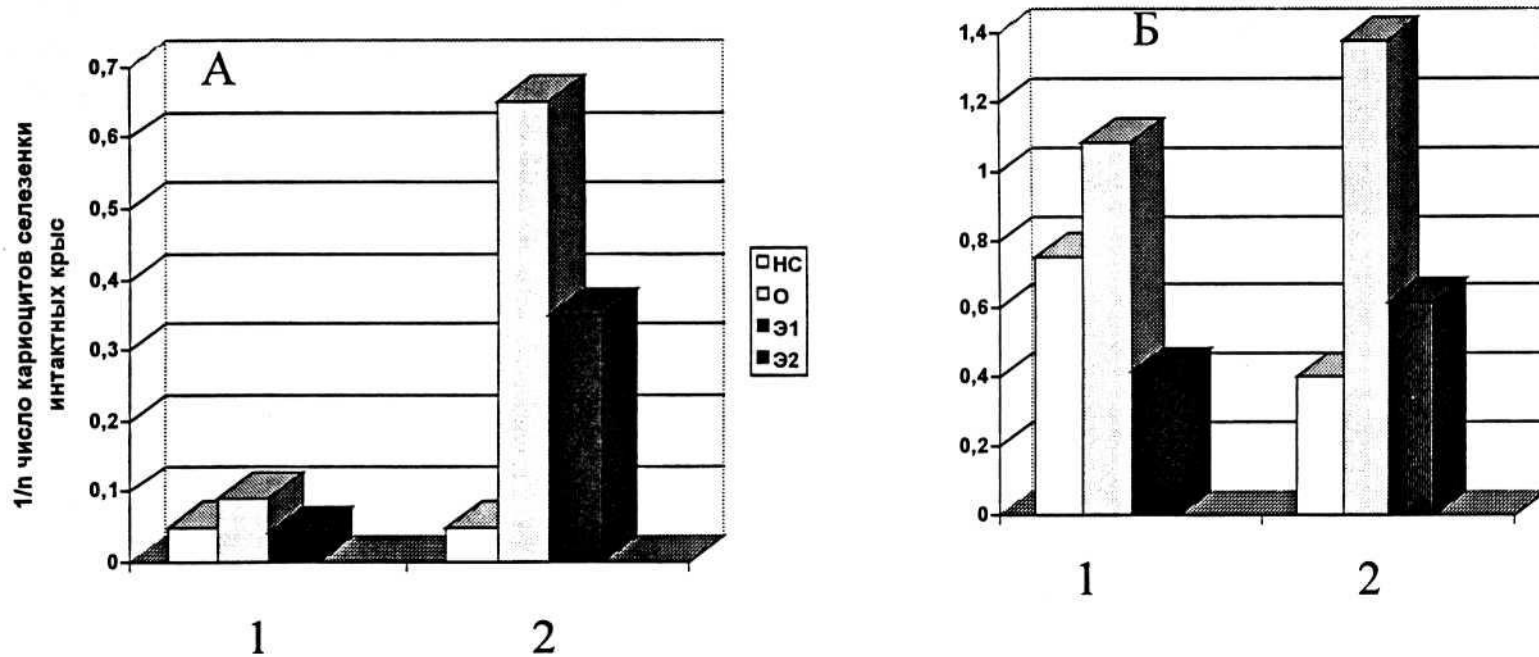
С учетом системного действия злокачественных новообразований и развивающейся в связи с этим нарастающей эндогенной интоксикации организма оправданным и целесообразным было изучение влияния па развитие опухолевой болезни сорбционных методов детоксикации.

Проведенные в данном направлении экспериментальные исследования кафедры патофизиологии МГМИ выполнены на модели крысиной саркомы-45.

Установлено:

1. Энтеросорбция, значительно снижая выраженность эндотоксемии, существенно увеличивает среднюю и максимальную продолжительность жизни животных-опухоленосителей, задерживает развитие кахексии, тормозит рост опухоли, снижает частоту визуально определяющегося ее распада (в свою очередь снижающего проявления токсемии).
2. Терапевтический эффект энтеросорбции при опухолевой болезни определяется стадией ее развития и дозой сорбента. Наибольшие, достаточно выраженные позитивные сдвиги отмечены в I и II стадии, наименьшие - в III (терминальную) стадию болезни. Увеличение в 2,5 раза дозы сорбента в I и II стадии ведет к нарастанию степени положительных сдвигов, в III стадию остается без ответа.

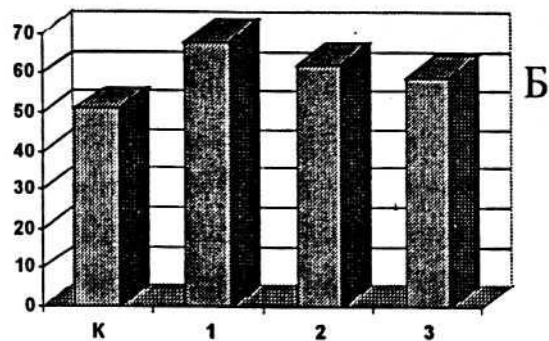
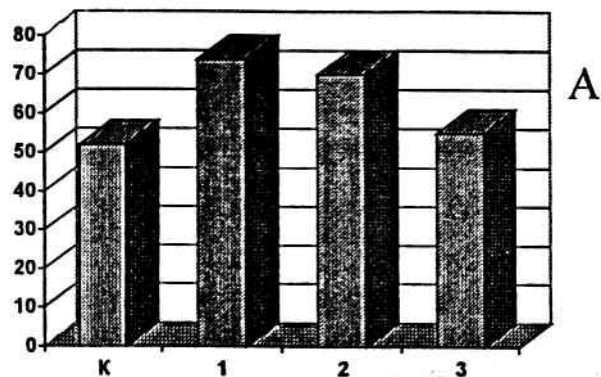
Изменение токсичности крови (А) и содержания СМП в сыворотке крови (Б) крыс-носителей саркомы-45 под влиянием энтеросорбции



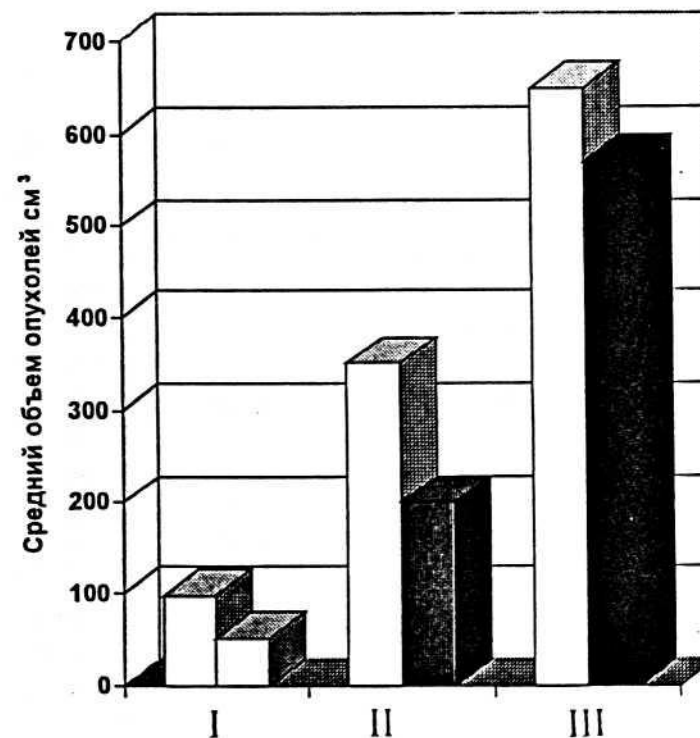
НС - нормальная сыворотка, О - сыворотка опухоленосителя без энтеросорбции, Э1 - сыворотка опухоленосителя после проведения энтеросорбции в начальной стадии (23 день роста опухоли), Э2 - сыворотка опухоленосителя после проведения энтеросорбции в терминальной стадии (56 день роста опухоли).

Проявления противоопухолевого действия энтеросорбции (Л.С. Лемешонок, 1997)

ДНИ

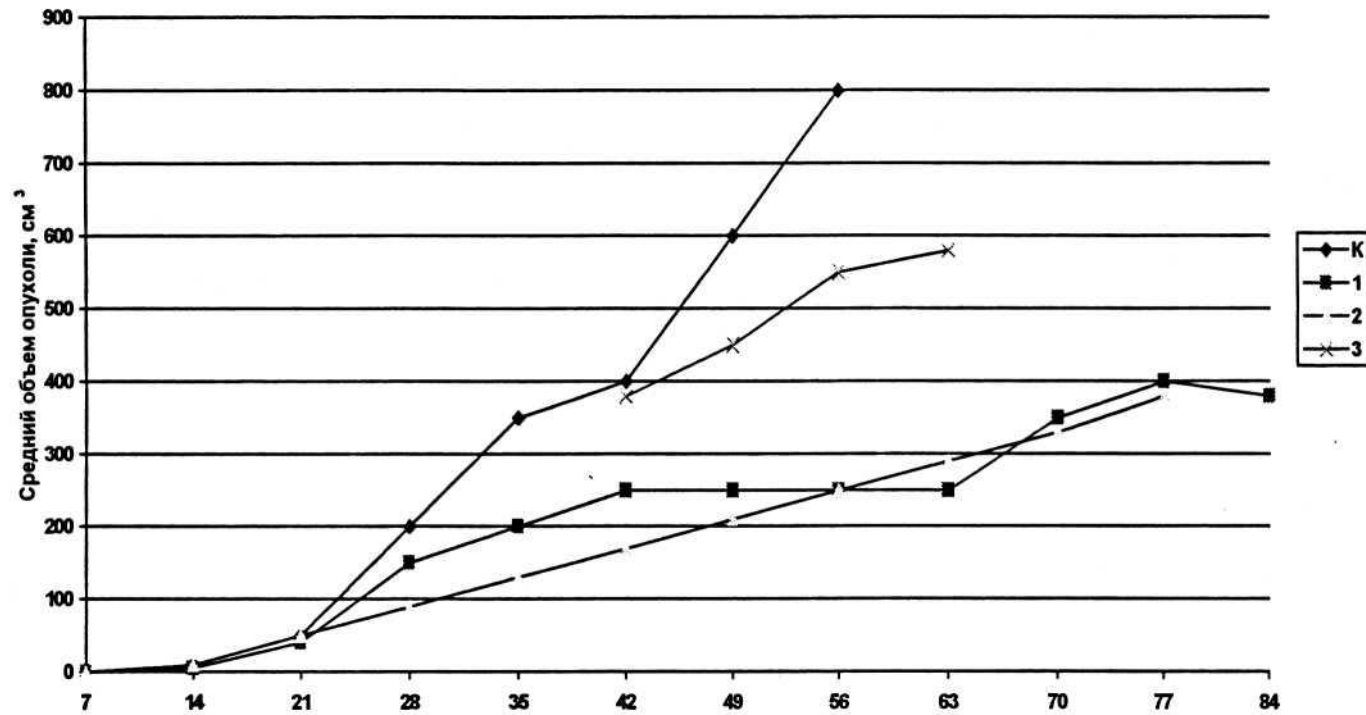


Увеличение средней продолжительности жизни опухоленосителей. К - контроль, 1,2,3 - первая, вторая и третья стадии опухолевого роста соответственно, А - доза сорбента 250 мг/кг массы тела, Б - 100 мг/кг массы тела крыс.



Торможение роста опухоли после проведения энтеросорбции в первой (I), второй (II) и третьей (III) стадии развития опухолевой болезни.

Влияние энтеросорбции на динамику роста саркомы-45 (Л.С. Лемешонок, 1997)



К - контроль (без энтеросорбции)

1, 2, 3 - средний объем опухолей у крыс, получивших курс энтеросорбции в 1-ю, 2-ю и 3-ю стадии опухолевой болезни.

Результаты проведенных экспериментальных исследований находятся в полном соответствии с современными представлениями о патогенезе опухолей, акцентируют внимание на возможных существенных особенностях эпигеномных нарушений в явлениях канцерогенеза, роли системного действия опухоли на организм, убеждают в перспективности поиска патогенетически обоснованных методов коррекции при опухолевой болезни, позволяют уже сегодня настоятельно рекомендовать более широкое использование в комплексе лечебных мероприятий при раке простого и доступного метода сорбционной детоксикации — энтеросорбции.

Литература

1. И.А. Боговский и др. Доброкачественные опухоли и предрак. — М., 1977.
2. А.Ю. Бронвицкий. Исходные посылки, состояние и перспективы развития экспериментальных исследований по изучению патогенеза злокачественного роста // Материалы науч. конф., посвящ. 50-летию Минского мед. ин-та. — Минск, 1972. — С.96.
3. С.М. Гершензон. Ревертоза, генетика и рак // Природа. — 1973. — № 7, — С.4.
4. В.И. Говалло, иммунология против рака. — М., 1987. — № 2, — С.94.
5. Б. Глемзер. Человек против рака. — М., 1972.
6. А.И. Гнатышак. Учебное пособие по общей и клинической онкологии. — М., 1975.
7. Е.В. Грунтенко. Иммуитет — за и против// М., 1976.
8. Е.П. Демидчик, А.Ф. Цыб, Е.Ф. Лушников. Рак щитовидной железы у детей (последствия аварии на ЧАЭС). — М., 1996.
9. И.Г. Дадьков. Влияние нефракционных гистонов на опухолевые клетки, перевиваемость и развитие асцитной гепатомы 22а: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Минск, 1974. — С. 136.
10. И.В. Довыдовский. Общая патология человека. — М., 1969.
11. Л.Л. Зильбер и др. Эволюция вирусно-генетической теории возникновения опухолей. — М., 1975.
12. А. А. Ершова-Павлова. Влияние эмбриональных гистонов на биологические особенности ряда клеточных линий опухолей человека: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Львов, 1986. — С. 18.
13. Р. Зюсс и др. Рак: эксперименты и гипотезы. — М., 1977.
14. А.Х. Коган. Опухоли. // Патофизиология. — М., 1995. — С.352.
15. А.А. Кривчик. Патофизиологические аспекты опухолевого роста. — Минск, 1987.
16. А.А. Кривчик, Л.С. Лемешонок. К обоснованию использования стадноспецифических противэмбриональных антител с целью влияния на рост опухоли и развитие опухолевого процесса// Актуальные проблемы современной патофизиологии. — Киев, 1981. — С. 137.
17. Л.С. Лемешонок, А. А. Кривчик. Зависимость терапевтического эффекта энтеросорбции вауленом от стадии развития опухолевой болезни и дозы сорбента// Тезисы II-й Белорусской конфер. "Эфферентные методы в клинике". — Минск-Могилев, 1993. — С.31.
18. Л.С. Лемешонок. Влияние противэмбриональных антител на клетки асцитной гепатомы 22а и некоторые параметры роста опухоли у мышей линии С3Н/Sn: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Минск, 1980. — С.137.
19. И.П. Меркулова. Изменения биологических свойств и популяционной структуры асцитной гепатомы 22а в ходе прогрессии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Минск, 1986. — С.18.

20. Л. Мишина. Жизнь *in vitro*: успехи и конфликты. // Химия и жизнь. — 1976 — № 5. — С.37.
21. А.Е. Оксанин, Е.П. Демидчик, М.Л. Анкудович. Заболеваемость раком щитовидной железы в Республике Беларусь// Здоровоохранение - 1996. — № 1, —С.57.
- 22.. М.А. Пальцев, А.А. Иванов. Межклеточные взаимодействия. — М., 1995.
- 23.. Патофизиологические и биохимические аспекты опухолевого роста// Сб. науч. трудов Минск. Мед. ин-та/ Под ред. Л.Л. Кривчик. — Минск, 1985. — С. 184.
24. И.Н Петров. Руководство по общей онкологии. — Л., 1958.
25. Р.В. Петров. Беседы по новой иммунологии. — М., 1978.
26. В.Ю. Перетятыко. Изменение синтеза ДНК в опухолевых клетках АГ22а под влиянием гистонов, выделенных из эмбрионов разных стадий развития// Патофизиологические и биохимические аспекты опухолевого роста. — Минск, 1985. — С. 132.
27. В.Ю. Перетятыко, С.А. Рисин, Г.А. Берлов. Влияние РНК, выделенной из эмбриональных и зрелых нормальных тканей на некоторые свойства поверхности опухолевых клеток// Вопросы медицинской генетики и генетики человека. — Минск, 1971. — С.246.
28. С.А. Рисин. Влияние экзогенной РНК на некоторые биологические особенности асцитной карциномы Эрлиха: Автореф. дне. ... канд. мед. наук. — Минск, 1981. — С.137.
29. Тысячеликий враг//За рубежом. — 1990. —№ 5 (1542)
30. А.В. Чаклин. Проблема века//М. Знание, 1976.
31. Л.М. Шабат. Профилактика рака// Наука и жизнь. — 1976, — № 1, С. 59.
32. В.С. Шапот. Биохимические аспекты опухолевого роста. —М., 1975.
33. В.С. Шапот. О проявлениях и механизмах системного действия опухоли на организм//Патофизиология и экспериментальная терапия. — 1976. —№ 3. — С. 9.
34. Health of all. Indicators WHO. European Region. Version 0.1, 1992.
35. Robert J. Hay, Joe-Yak b Park. Adi Yazbar Atlas of Human Tumor Cell Lines — san Diego, New York, Boston, London, Sydney, Tokyo, Toronto, — 1995
36. Robin Hesketh. The Oncogene. Facts Book. — Academie Press. — 1995
37. Jan Koolman, Klaus-Heinrich. Taschenatlas der Biochemie. — Stuttgart — New York. — 1994.
38. Р. Марри, Д. Треннер, П. Мейсе, В.Родуэлл. Биохимия человека. —М., 1993 — II — С.352.
39. Джон Дин —Е. Юн, Жанвиль А.Кон. Как клетки-убийцы убивают//В мире науки — Scientific Americ. — 1988. —J'fc 1, — С. 14.